N° d'enregistrement : 121
Série A, N°
. N° D'ordre

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Pierre GUILBAULT

1re THÈSE :

Action des ions sur l'activité électrique et l'activité mécanique du cœur de Mammifère.

2me THÈSE :

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 8 juillet 1966, devant la Commission d'Examen.

M. BENOIT : PRÉSIDENT

M. CORABŒUF
M. CHEVALLIER
M. GARGOUIL
} EXAMINATEURS

N° d'enregistrement : 121

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Pierre GUILBAULT

1re THÈSE :

Action des ions sur l'activité électrique et l'activité mécanique du cœur de Mammifère.

2me THÈSE :

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 8 juillet 1966, devant la Commission d'Examen.

M. BENOIT : PRÉSIDENT

M. CORABŒUF
M. CHEVALLIER
M. GARGOUIL
} EXAMINATEURS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0040

- AVANT - PROPOS

Le présent travail a été exécuté au

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE COMPAREE

FACULTE DES SCIENCES d'ORSAY

-:-:-:-:-:-:-

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

À Mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur P.H. BENOIT.

A Mon Directeur de Recherches

Monsieur le Professeur E. CORABOEUF.

A Monsieur le Professeur Y. M. GARGOUÏL

A Monsieur le Professeur F. CHEVALLIER.

A ma femme, ma fidèle collaboratrice,

A mes enfants,

A mes parents,

Aux miens, à mes amis.

A mon Directeur de Récherches,

Monsieur le Professeur E. CORABOEUF qui, après m'avoir enseigné la Physiologie, voulut bien m'accueillir dans son Laboratoire. Il a su, avec beaucoup de patience, diriger et orienter ce travail en me faisant très souvent profiter de sa grande érudition par ses critiques et ses fécondes suggestions. Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère admiration.

Je remercie Monsieur le Professeur P.H. BENOIT qui m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter de présider ce jury et je lui suis reconnaissant de m'avoir fait souvent profiter de sa très haute compétence scientifique. Je voudrais également le remercier des marques de sympathie dont il m'a si souvent honoré . Je tiens à l'assurer de ma profonde gratitude et à lui témoigner ma très respectueuse admiration.

Je remercie Monsieur le Professeur Y.M. GARGOUÏL qui m'a fait l'honneur et le plaisir de bien vouloir examiner ce travail. Je voudrais également le remercier pour les précieux conseils qu'il me donna lors de ma première année de recherches et des marques de sympathie qu'il m'a si souvent témoignées depuis. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Je suis reconnaissant à Monsieur le Professeur F. CHEVALLIER qui a bien voulu examiner ce travail. Je tiens à l'assurer de mon profond respect.

Je tiens à remercier Mademoiselle D. BRETON. Son aide efficace, son dévouement ont contribué à la réalisation de ce travail. Qu'elle soit assurée de ma sincère gratitude.

Je remercie également Monsieur PADEL, Mademoiselle LOULERGUE, Monsieur DELAHAYES de leur amicale et précieuse collaboration. Qu'ils soient assurés de ma profonde amitié et de ma sincère gratitude.

Je voudrais plus particulièrement remercier Mademoiselle OBRECHT de son aide spontanée et de ses conseils. Je l'assure de ma très sincère amitié.

Je tiens aussi à remercier Monsieur d'ALCHE et Monsieur de LEIRIS de leur aide spontanée; je les assure de ma fidèle amitié.

Mes sincères remerciements vont également à Mademoiselle Mercier qui, avec beaucoup de dévouement a assuré la présentation matérielle de cet ouvrage.

Je remercie l'Equipe du Laboratoire de son amitié.

- INTRODUCTION -

Les myocardes ventriculaires de Rat et de Cobaye ont fait, depuis plusieurs années, l'objet d'études approfondies. Ces deux tissus qui appartiennent à des espèces proches l'une de l'autre dans la série animale présentent de multiples et importantes différences dans leurs activités mécanique, électrique et métabolique et dans leur sensibilité à la plupart des agents: ioniques, pharmacologiques, physiques, etc... (CORABOEUF, KAYSER et GARGOUÏL, 1956; GARGOUÏL, 1958; CORABOEUF, 1960; GUILBAULT et CORABOEUF, 1962; CORABOEUF, 1963).

Parmi les substances exerçant une action importante sur le fonctionnement du myocarde, les ions sont sans doute les mieux connus. Aucune étude générale n'a cependant été entreprise jusqu'ici sur la sensibilité comparée des phénomènes électrique et mécanique cardiaques du Rat et du Cobaye aux principaux ions normalement présents dans les milieux biologiques et à leurs homologues chimiques. Le but du présent travail a été de combler cette lacune.

Dans la première partie de notre travail, nous exposerons brièvement les connaissances acquises antérieurement sur les activités électrique et mécanique cardiaques. La seconde partie constitue un exposé des différentes techniques que nous avons utilisées pour analyser le comportement du myocarde ventriculaire. Dans la troisième partie, nous présentons les résultats obtenus en considérant successivement les effets produits par les ions sodium, potassium, calcium et chlore. Nous accorderons ensuite une attention particulière à l'action des ions divalents d'une part à cause ——————→

../...

du rôle important que joue le calcium dans le déclenchement de la contraction, d'autre part, du fait de la méconnaissance du rôle exact des ions magnésium dans le fonctionnement myocardique. L'action des ions magnésium sur l'activité électrique cardiaque n'a pas, en effet, jusqu'ici suscité l'attention particulière des chercheurs et l'on se contente le plus souvent de considérer le magnésium comme un "calcium faible".

Nous montrerons que cette opinion n'est pas valable en ce qui concerne le ventricule de Cobaye. Dans les conditions où l'effet du magnésium sur l'activité électrique cardiaque est plus net, c'est à dire en milieu hypocalcique, nous verrons qu'il peut,au contraire, présenter un effet inverse de celui du calcium.

Nous verrons en outre que l'activité électrique ventriculaire peut être sensible à des traces d'ions calcium, puisqu'un raccourcissement important du potentiel d'action peut être observé par addition de 10 µM/ L de chlorure de calcium à un milieu privé d'ions divalents.

L'étude du calcium nous a amenés à envisager celle d'un de ses homologues chimiques: le strontium.

Les besoins de l'interprétation de nos différents résultats, nous ont conduits à étudier les modifications de la résistance électrique membranaire, diastolique et systolique, dans les conditions normales et dans certaines conditions ioniques anormales.

Notre discussion présente une tentative d'interprétation globale du fonctionnement myocardique ventriculaire du Rat et du Cobaye.

- HISTORIQUE -

A. - ACTIVITE MECANIQUE CARDIAQUE.

1°) Généralités concernant l'activité mécanique cardiaque. -

Les premières recherches concernant les propriétés mécaniques cardiaques remontent à CHAUVEAU et MAREY (1861); ils enregistrent la déformation globale du coeur à l'aide de leviers d'inertie aussi faible que possible et constatent que les propriétés physiologiques du muscle cardiaque diffèrent de celles des autres tissus contractiles.

A l'origine des travaux, une partie importante des recherches porte sur un matériel supposé dépourvu d'éléments nerveux, à savoir : la partie apicale des ventricules.

Le coeur, comme tous les autres tissus excitables, répond à un grand nombre d'excitants et en particulier au courant électrique abondamment utilisé du fait de sa commodité d'emploi. A chaque excitation correspond, en principe, une seule systole cardiaque.

Dès 1881, AUBERT montre que la contraction cardiaque est environ 10 fois plus longue que celle du muscle squelettique. ENGELMANN (1875) observe un délai important entre la réponse et l'excitation (0,1 sec.).

BODWITCH (1871) découvre sur le coeur la loi du "tout ou rien" : alors que l'amplitude des secousses du muscle squelettique augmente progressivement jusqu'à un maximum lorsqu'on applique à ce tissu des courants d'intensité croissante, on s'aperçoit,

../...

au contraire, que la contraction cardiaque est "d'emblée" maximale dès que l'intensité est suffisante pour déclencher l'excitation du tissu. Cette loi est retrouvée par Mc WILLIAM (1888), sur le coeur de Chat, et par WOODWORTH (1902) et WECKERS (1906), sur le coeur de Chien.

C'est également en 1871 que BODWITCH décrit le phénomène dit de "l'escalier" : il soumet, après un arrêt, le ventricule de Grenouille à des chocs électriques de fréquence constante et observe alors, une augmentation régulière des contractions jusqu'à un maximum. Ce phénomène est retrouvé sur le coeur de Mammifère par WOODWORTH (1902) qui en donne une description un peu différente: il constate une augmentation progressive de l'amplitude de la contraction lors d'un accroissement brusque de fréquence. DASTRE et MORAT (1877) confirment l'hypothèse émise par différents auteurs selon laquelle l'excitation du coeur, abaissée par un repos prolongé, redevient normale après plusieurs stimulations : ils stimulent le tissu à l'aide d'un courant provenant d'une bobine d'induction, courant d'intensité juste suffisante pour que la contraction n'apparaisse qu'à la rupture; après plusieurs excitations, le coeur se contracte aussi bien à l'ouverture qu'à la fermeture; on peut donc en conclure que les premières excitations ont augmenté l'excitabilité du myocarde.

Le tétanos, facilement observable sur le muscle squelettique, ne se produit pas sur le coeur. Celui-ci cesse de répondre à chaque stimulation lorsque la fréquence est trop rapide et présente toujours des systoles distinctes. Ces phénomènes sont décrits par HOFFA et LUDWIG (1850), SCHIFF (1850), puis ECKHARD (1858) et KRONECKER (1874). Un tétanos peut cependant apparaître dans des

../...

conditions non physiologiques: de CYON (1866) le provoque par des variations brusques de température, WALTHER (1900) par intoxication du myocarde par la muscarine. Dans les conditions normales, l'application au coeur de chocs électriques répétitifs de fréquence suffisamment élevée provoque l'arrêt des contractions normales et le déclenchement de contractions rapides, désynchronisées, incoordonnées et dépourvues d'efficacité qui constituent la fibrillation. FREDERICQ (1927) montre que les moyens aptes à déclencher un tétanos dans le muscle squelettique, sont incapables de produire le tétanos cardiaque. Il est d'ailleurs intéressant de noter à ce propos que la contraction cardiaque elle-même est assimilée par certains auteurs à un phénomène de tétanos (FREDERICQ, 1905-1906; STEFANI, 1893; ATHANASIU, 1923). Pour d'autres, au contraire, (MAREY, 1881; FRANK, 1891) la contraction cardiaque est une simple secousse, ce que les recherches modernes ont d'ailleurs confirmé; enfin, FREDERICQ (1927) pense que cette contraction est une contracture.

Dès le siècle dernier, l'influence des ions dans le maintien de l'activité mécanique cardiaque est mise en évidence: la possibilité de maintenir en survie des coeurs isolés de l'organisme, perfusés à l'aide de liquides physiologiques artificiels, conduit les anciens auteurs à préciser le rôle exact de chacun des ions sur la contraction cardiaque.

2°) Influence des modifications ioniques sur l'activité mécanique cardiaque. -

Dès 1895, RINGER indique la composition du liquide physiologique le plus apte à entretenir les battements cardiaques du coeur de Grenouille. Chez le Mammifère, LANGENDORFF (1895)

../...

met au point une technique de perfusion du coeur isolé et constate, sur ce matériel, que la solution de Ringer est peu adaptée à la survie durable de la préparation. Quelques années plus tard, LOCKE (1907) montre que cette survie est très améliorée lorsque la perfusion se fait avec une solution de Ringer modifiée par un accroissement de la teneur en sodium, potassium et calcium et lorsque l'on prend soin d'oxygéner convenablement ce liquide auquel on peut adjoindre un métabolite; le glucose. Ainsi, dès cette époque, le rôle des principaux ions dans le maintien de l'activité mécanique est démontré.

a) Rôle des ions sodium. -

En 1899, LOEB admet que le sodium est indispensable au maintien de l'automatisme. En 1914, SAKAI démontre qu'il existe une concentration optimale qui favorise les contractions du coeur. Il constate qu'à lui seul, le sodium ne peut permettre l'entretien des battements cardiaques; il observe, en effet, en absence des autres ions, l'arrêt du coeur en diastole. La diminution de la quantité de sodium dans le liquide de Ringer renforce, par contre, les contractions cardiaques (SAKAI, 1914; ZONDEK, 1921). L'excès de sodium provoque au contraire, une diminution d'amplitude de la contraction pouvant aller jusqu'à l'arrêt en diastole (KRONECKER, 1874; ZONDEK, 1921). SAKAI (1921) démontre que les effets décrits sont dus à l'ion sodium et non à l'ion chlore qui l'accompagne normalement puisque les effets du chlorure de sodium se retrouvent avec différents sels de sodium.

Tous ces résultats ont été confirmés plus récemment par les travaux de DALY et CLARK (1921); HAJDU (1953);

../...

Mc DOWALL, MUNRO et ZAYAT (1955); Mc. BROOKS et Coll. (1955); NIEDERGERKE et LUTTGAU (1957); CORABOEUF, GALAND, WALLON, et GARGOUIL (1959); WALLON (1960).

Pour expliquer l'action tonicardiaque de l'appauvrissement en ions sodium dans le milieu extracellulaire, NIEDERGERKE et LUTTGAU (1957), LUTTGAU et NIEDERGERKE (1958) émettent une hypothèse qui fait état d'une compétition entre le calcium et le sodium pour un transporteur commun capable de pénétrer à l'intérieur des cellules. Le calcium ainsi transporté déclencherait alors l'activité mécaniqueLorsque l'entrée de calcium dans la fibre est plus importante, la force contractile se trouverait accrue.

b) Rôle des ions potassium. -

Le potassium est nécessaire à l'entretien de l'automatisme et de la contractilité du coeur. En effet, celui-ci s'arrête en absence de cet ion, après une phase transitoire d'accroissement de la contraction (BOEHM, 1914; LIBBRECHT, 1920; CLARK, 1920; KOHM et PICK, 1920; ARBORELIUS et ZOTTERMANN, 1920; ZWAARDEMAKER et ZOEHNISEN, 1924; BUSQUET, 1922).

Le potassium en excès diminue l'amplitude des contractions; cet effet est étudié sur le coeur de Grenouille par GUTTMANN (1866), BOEHM (1914), SAKAI (1914); sur le coeur de Mammifère par LANGENDORFF (1903), HERING (1915) et sur les lambeaux de muscle cardiaque par GREENE (1899) et LINGLE (1900).

../...

BUSQUET et PACHON (1907) précisent que c'est bien l'ion potassium qui agit sur la contraction et non l'anion qui lui est associé.

Des travaux plus récents ont confirmé les résultats acquis par les anciens auteurs, à savoir qu'un excès de potassium déprime la contraction et qu'une diminution modérée l'accroît, avec une exception possible cependant, en ce qui concerne le myocarde ventriculaire de Rat (Mc DOWALL, MUNRO et ZAYAT, 1955).

GARB (1951) établit sur le muscle papillaire une relation entre la concentration en potassium du milieu extracellulaire et la force contractile. Il observe que lorsque la concentration en potassium est triplée, la contraction disparaît; par contre, lorsque la concentration est diminuée, il observe des réponses répétitives à chaque stimulation. Ce résultat est confirmé par Mc BROOKS et Coll. en 1955.

L'effet inotrope positif des milieux hypopotassiques a pu être expliqué par une fuite de potassium qui accompagne chaque potentiel d'action nerveux (HODGKIN, 1951) ou cardiaque (WILDE et O'BRIEN, 1951 et HAJDU, 1953) . Cette libération de potassium a pu être associée à la phase de repolarisation terminale du potentiel d'action (PA). HAJDU et SZENT-GYÖRGYI (1952) montrent que l'effet inotrope positif dû à l'appauvrissement extracellulaire en potassium s'accompagne d'une suppression du "phénomène de l'escalier" sur le coeur de Grenouille. En 1956, NIEDERGERKE constate sur le

../...

coeur de Grenouille, que la tension de la contraction augmente avec la concentration en potassium et, par conséquent, avec la dépolarisation membranaire, suivant une loi logarithmique.

HAJDU (1953) montre que la force contractile du myocarde est en relation avec le contenu interne en potassium: pour une baisse de 0 à 3 mEq., la force contractile croît jusqu'à un maximum; de 3 à 10 mEq., la force contractile reste constante; pour une perte supérieure à 10 mEq., la force contractile diminue et une contracture s'installe. Selon cet auteur, toutes les substances qui accélèrent la sortie de potassium et freinent son entrée sont tonicardiaques. Ces considérations permettent de donner une interprétation ionique du phénomène de "l'escalier". En effet, si l'hypothèse de HAJDU est vraie, lorsque les ions potassium quittent la cellule à la fin de la systole électrique et y entrent à nouveau activement durant la diastole, il est clair que la concentration intracellulaire de ces ions baissera d'autant plus que la fréquence sera plus élevée. Ceci est en accord avec les résultats obtenus par GRUPP (1963) sur le ventricule isolé; cet auteur montre, à l'aide de potassium radio-actif, que l'effet inotrope positif dû à l'accroissement du rythme cardiaque est en relation directe avec la perte de potassium intracellulaire.

c) Rôle des ions calcium.-

RINGER en 1883 montre que le calcium est indispensable à l'entretien des battements du coeur de Grenouille. Il montre que ces ions, en excès, augmentent la force contractile et peuvent provoquer une contracture "systolique" du coeur. Ces résultats sont

../...

confirmés ultérieurement par GREENE (1898) et LANGENDORFF (1900).

BUSQUET et PACHON (1909), perfusant le coeur isolé par une solution de phosphate sodique, observent son arrêt en diastole, arrêt dû à la précipitation du calcium qui devient ainsi inutilisable pour les cellules; si, par contre, les solutions de phosphate sont saturées en CO_2, elles perdent leur pouvoir de précipitation et permettent au coeur un fonctionnement énergique et régulier.

ROTHBERGER et WINTERBERGER (1911), SAKAI (1914) montrent qu'il existe une concentration optimale pour laquelle l'énergie et le travail du coeur sont maxima.

Récemment, différents auteurs ont précisé le rôle joué par l'ion calcium. GARB(1951), MOULIN et WILBRANDT (1955) pensent que le calcium est l'agent responsable du déclenchement de la contraction. NIEDERGERKE (1955-1956) exprime la même opinion; l'excès de calcium permettrait une augmentation de la force contractile pour une dépolarisation déterminée; d'ailleurs, dès 1955, ce dernier auteur obtient, par injection ionophorétique de calcium, un raccourcissement de la fibre musculaire striée.

HARRIS (1960) pense que la contraction peut être déclenchée par une libération de calcium intracellulaire. HENROTTE, COSMOS et FENN (1960) pensent que la calcium non mobile lié à la fibre, est inutilisable pour la contraction; ils observent que les coeurs de Tortue, fraîchement prélevés et présentant alors des

contractions vigoureuses, sont le siège d'échanges importants de calcium : KAVALER (1962) pense que les variations transitoires de la concentration intracellulaire en calcium sont responsables des modifications de la force contractile observée lors de changements de rythme. Les résultats de HOLLAND et LÜLLMAN (1962), obtenus sur des lambeaux myocardiques de Chat, montrent que la force contractile décroît selon une loi exponentielle quand la concentration extracellulaire passe d'une valeur élevée à la valeur normale; quand la concentration passe d'une valeur normale à une valeur basse, la force contractile diminue toujours suivant une loi exponentielle mais, dans ce cas, la vitesse de décroissance est moitié moindre.

Le calcium agit, sans doute, à un niveau superficiel si l'on considère la rapidité avec laquelle s'exerce son action (NIEDERGERKE, 1957; WEIDMANN, 1959). Ce dernier auteur montre que cet ion est capable d'exercer son action inotrope positive même s'il atteint la cellule après le début de la contraction. Certains auteurs dont GOSSWEILLER et Coll. (1954), Mc. BROOKS et Coll. (1955) pensent que le calcium agirait sur la sortie du potassium en perméabilisant la membrane à cet ion. NIEDERGERKE et HARRIS (1957) montrent, à l'aide de calcium marqué, que la localisation du calcium se limiterait à la surface de la cellule.

d) Rôle des ions magnésium.-

Selon GARB (1951), les ions magnésium ne modifient pas la contraction du muscle papillaire de Chat; en effet, aucune modification n'apparaît en présence d'un excès ou en absence de

../...

magnésium. Selon HAZARD (1959), ANTONI, ENGSTFELD et FLECKENSTEIN (1962), la contraction du myocarde de Grenouille, mis en présence de 5 à 20 mM/l de chlorure de magnésium, présente une forte tendance à la tétanisation.

e) Rôle des ions chlore.-

Les ions chlore sont, d'après les résultats obtenus par de nombreux auteurs, de peu d'importance dans le maintien des propriétés mécaniques du coeur (HERMANN, 1932; CORABOEUF, 1963).

B.- ACTIVITE ELECTRIQUE CARDIAQUE.

1°) Techniques d'enregistrement.-

On sait que les cellules excitables sont le siège de phénomènes électriques que BERNSTEIN dès 1912 localise de part et d'autre de leur membrane.

Il ne saurait être question, dans le cadre de ce travail essentiellement consacré à l'étude des ions sur l'activité cardiaque élémentaire, de décrire les innombrables travaux consacrés à l'enregistrement de l'activité électrique globale; il est, néanmoins, nécessaire d'en donner un aperçu.

a) Enregistrements extracellulaires :

Dès 1856, KOLLIKER et MULLER mettent en évidence, grâce à l'utilisation de la patte galvanoscopique de Grenouille, l'existence de manifestations électriques cardiaques suffisamment intenses pour permettre l'excitation du sciatique et des muscles qu'il innerve. Les premiers enregistrements graphiques de ces phénomènes, dus à WALLER (1887) subissent, quelques années plus tard, de remarquables améliorations grâce à l'utilisation du galvanomètre à corde d'EINTHOVEN (1903, 1906) qui annonce l'électrocardiographie moderne.

Ces premiers travaux mettent essentiellement l'accent sur les phénomènes électriques contemporains de l'activité cardiaque, laissant dans l'ombre l'étude de la polarisation membranaire diastolique. Cependant, si l'on en croit WEIDMANN (1956a) :

../...

des auteurs, dont ENGELMANN, NUEL et PEKELHARING, enregistrent dès 1873, des potentiels de repos de grande amplitude et signalent l'apparition d'un potentiel inverse pendant l'activité. Il est curieux de remarquer que cette dernière constatation n'a été confirmée qu'à une date relativement récente et que, pendant longtemps, on a considéré la polarisation d'activité membranaire (potentiel d'action) comme une annulation temporaire de la polarisation de repos (potentiel diastolique).

L'enregistrement de la polarisation membranaire ne peut s'effectuer, lorsqu'on ne dispose pas d'électrode intracellulaire, qu'en créant artificiellemnnt une lésion myocardique au niveau de laquelle le potentiel biologique s'annule en principe; c'est par rapport au potentiel zéro ainsi établi que sont mesurées les polarisations membranaires des régions voisines. Ainsi dès 1880, BURDON-SANDERSON et PAGE, puis BIEDERMANN en 1895, enregistrent une différence de potentiel entre deux électrodes impolarisables : l'une est placée sur une partie lésée, l'autre sur une région intacte du myocarde. Dès cette époque, diverses techniques sont proposées pour réaliser ces lésions. Elles se groupent en trois catégories selon qu'elles font appel à une lésion mécanique, chimique ou thermique; parfois une combinaison de ces méthodes est proposée. Parmi les nombreux auteurs ayant effectué des enregistrements de potentiels de lésion cardiaques au moyen de ces différentes techniques, on peut citer : BORUTTAU (1913); MONNIER et DUBUISSON (1934); SCHUTZ (1932, 1936); WIGGERS (1937). Parmi les diverses méthodes, l'une s'avère particulièrement commode: elle consiste à réaliser une lésion mécanique provoquée par une aspiration permanente d'une petite zone de tissu (électrode à succion).

../...

Ces différentes techniques permettent l'enregistrement d'un potentiel dit de démarcation ou de lésion, reflétant l'existence d'une polarisation membranaire diastolique. Celle-ci est l'équivalent du potentiel de repos des tissus qui ne présentent pas, comme le coeur, d'activité rythmique permanente. Avec les mêmes procédés, il est évidemment possible de suivre les variations du potentiel enregistré au cours de l'activité cardiaque; on a pris l'habitude d'appeler, potentiel d'action (PA) la variation de potentiel membranaire qui caractérise l'activité cardiaque. Cependant, si l'enregistrement des potentiels de lésion permet de se faire une idée des variations des potentids diastolique et systolique, il est impossible d'en déduire l'amplitude exacte ou d'affirmer qu'il existe une inversion de polarisation membranaire au cours de l'activité. En effet :

- Le décours du PA enregistré représente la résultante des variations de potentiel de nombreuses cellules, un certain "étalement" de la réponse électrique peut apparaître si la surface lésée est assez grande, du fait de la vitesse de conduction relativement faible de l'onde de dépolarisation.

- La lésion provoque un shunt électrique et oblige la pile cellulaire à débiter. Ceci entraîne des modifications de la polarisation et, par voie de conséquence, de l'excitabilité; ces modifications peuvent atteindre des zones assez éloignées de la lésion.

- La diminution de l'amplitude des potentiels peut également provenir de la cicatrisation des fibres cardiaques au niveau de la lésion.

../...

Ce procédé d'enregistrement des phénomènes électriques, bien que présentant les inconvénients cités plus haut, est encore à l'heure actuelle utilisé. Il est repris et perfectionné par CRANEFIELD, HOFFMAN , LEPESCHKIN, SURAWICZ et HERRLICH (1957), HOFFMAN , CRANEFIELD et LEPESCHKIN (1959), ces auteurs enregistrent simultanément à titre de comparaison les potentiels transmembranaires et de lésion et observent alors, moyennant certaines précautions, que les potentiels de lésion constituent une représentation approximative et valable des potentiels transmembranaires.

Les méthodes indirectes dont nous venons de parler ne permettent pas de mesurer avec précision la valeur de la pile cellulaire lors des modifications qu'elle subit au cours du cycle cardiaque. La méthode la plus satisfaisante consiste, en principe, à disposer deux électrodes de part et d'autre de la structure responsable des phénomènes électriques, c'est-à-dire, de part et d'autre de la membrane cellulaire. Il est indispensable d'introduire, dans ce but, l'une des électrodes à l'intérieur de la cellule interrogée.

b) Enregistrements intracellulaires :

En 1931, OSTERHOUT enregistre, à l'aide d'une microélectrode, le potentiel de membrane d'une seule cellule végétale. CURTIS et COLE (1940, 1942); HODGKIN et HUXLEY (1945); HODGKIN, HUXLEY et KATZ (1952) introduisent longitudinalement une électrode de 70 μ de diamètre dans une fibre géante de Seiche. A l'aide de cette électrode, ils mesurent la différence de potentiel existant entre les

../...

deux faces de la membrane et donnent alors le décours exact du potentiel d'action de la fibre isolée. Ces mêmes auteurs décrivent les propriétés électriques de la membrane. Ils proposent également une théorie du potentiel de repos et de la genèse du PA.

GRAHAM et GERARD (1946) mesurent le potentiel de repos du muscle strié à l'aide d'électrodes traversant transversalement la membrane. LING (1948) améliore ces électrodes en portant leur diamètre extérieur à moins de 0,5 µ.

LING et GERARD (1949), HODGKIN et NASTUK (1949) mesurent le potentiel de membrane et enregistrent le PA de la fibre musculaire du couturier de Grenouille à l'aide de microélectrodes remplies de chlorure de potassium. En 1950, NASTUK et HODGKIN perfectionnent la méthode d'enregistrement et remplissent les électrodes de chlorure de potassium à demi saturation dans le but d'abaisser leur résistance électrique tout en réduisant le potentiel de jonction entre l'électrode et le cytoplasme.

CORABOEUF et WEIDMANN (1949 a,b) enregistrent pour la première fois, le potentiel diastolique et le PA du tissu cardiaque (tissu de Purkinje); en 1951, WOODBURY, HECHT et CHRISTOPHERSON enregistrent les potentiels diastolique et systolique du ventricule de Grenouille; DRAPER et WEIDMANN étudient la même année le coeur de Veau.

Dès cette époque, des difficultés apparaissent car on ne peut aisément maintenir, dans une cellule en mouvement,

../...

une électrode fragile et rigide. WOODBURY et HECHT (1950) ont l'idée d'immobiliser la préparation par une solution de Ringer et de gélatine à 10%; la solidification de cette solution en refroidissant n'empêche pas la survie de la préparation. Ces mêmes auteurs proposent ensuite une technique consistant à diminuer l'amplitude du mouvement du coeur sous l'électrode grâce à un anneau écrasant légèrement la préparation. Il est évident que ces techniques restent plus ou moins traumatisantes, c'est pourquoi, en 1956, WOODBURY et BRADY mettent au point des "électrodes flottantes" qui évitent cet inconvénient. Ces auteurs ne conservent que la pointe des microélectrodes qu'ils fixent à un fin fil de tungstène de 10 à 15 cm de long. Ce montage, souple et extrêmement léger, permet l'enregistrement durable des phénomènes électriques au niveau d'une cellule cardiaque: la microélectrode est alors capable de suivre les mouvements du coeur.

Grâce à la technique des microélectrodes, on constate que les tissus cardiaques présentent, dans les conditions normales, des PA d'allure différente et caractéristique. Dans presque tous les cas la dépolarisation est rapide; elle est plus lente, au centre d'automatisme. La repolarisation est régulière pour l'oreillette tandis que pour le tissu conducteur, elle présente une phase rapide, puis une phase lente qui précède une phase terminale rapide. Dans le cas du ventricule, la repolarisation varie suivant les espèces considérées : chez le Lapin, par exemple, elle est d'abord lente (plateau du PA) puis suivie d'une phase rapide. Si la phase de dépolarisation paraît de même décours quelque soit le tissu intérrogé , peut-être est-il nécessaire de signaler qu'elle a été beaucoup moins étudiée du fait de sa brièveté et de la difficulté de

../...

l'enregistrer correctement. Quoiqu'il en soit, comme nous le verrons par la suite, les différentes phases du potentiel d'action dépendent également, quant à leur amplitude et à leur décours (phase de repolarisation), des conditions physiologiques imposées: physiques, ioniques, pharmacologiques.

Il nous semble indispensable, avant de parler du rôle des ions sur l'activité électrique cardiaque, de rapporter maintenant l'essentiel de la théorie ionique qui permet le mieux, à l'heure actuelle, d'expliquer les phénomènes apparaissant "aux bornes" de la membrane. Cette théorie, en effet, rend compte de la genèse du PA et du maintien du potentiel de repos.

2°) Théorie ionique.-

HODGKIN et HUXLEY d'une part, CURTIS et COLE d'autre part, établissent, en 1940, les bases de cette théorie. Ils opèrent sur un matériel éminemment favorable par sa taille : fibre géante de Seiche ou de Calmar. Cette théorie, dans la mesure où elle fait jouer un rôle essentiel aux ions sodium lors de la dépolarisation et aux ions potassium lors du repos cellulaire, a pu être étendue ultérieurement à la fibre myélinisée et à la plupart des tissus musculaires, mais non aux muscles d'Invertébrés marins (FATT et KATZ, 1953). Dans le cas du tissu cardiaque, quelques restrictions sont à prendre en considération (CORABOEUF, 1960).

Dans l'ensemble et compte tenu de la diversité des ions mis en jeu (le calcium pouvant, dans certains cas, remplacer

../...

le sodium), cette théorie semble pouvoir s'appliquer à l'ensemble des phénomènes électriques présentés par les cellules excitables. Elle est basée sur les variations de perméabilité aux ions potassium et aux ions sodium lors du repos et lors de l'excitation. On sait que les différents ions, et plus particulièrement le potassium et le sodium, ne se trouvent pas à des concentrations identiques à l'intérieur de l'axone et dans le milieu externe. Si la membrane cellulaire est perméable à l'un quelconque de ces ions, on voit apparaître une différence de potentiel de part et d'autre de cette membrane du fait de l'existence d'une pile de concentration. La force électromotrice est donnée par la formule :

$$V = \frac{RT}{nF} \log_e \frac{C \text{ interne}}{C \text{ externe}}$$

V : différence de potentiel de part et d'autre de la membrane

R : constante des gaz parfaits

T : température absolue

F : valeur du Faraday

C : concentration de l'ion considéré

n : valence de l'ion.

Cette formule peut encore s'écrire à 18°C.

$$V_{mV} = 58 \log_{10} \frac{C \text{ interne}}{C \text{ externe}}$$

Or, si l'on admet avec BERNSTEIN et TCHERMACK (1906) que la membrane au repos est perméable au potassium sans l'être aux autres ions, et si, comme le trouve STEINBACH (1943), la concentration en potassium est 37 fois plus forte à l'intérieur qu'à

../...

l'extérieur de la fibre, on trouve en appliquant la formule ci-dessus, un potentiel de 91 mV pour la pile au potassium. Cette valeur est très supérieure à la valeur enregistrée sur l'axone géant par HODGKIN; elle est, par contre, égale à celle enregistrée sur la fibre cardiaque. Le sodium est, selon STEINBACH (1943), 10 fois plus concentré à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur, en appliquant la formule ci-dessus, on trouve une valeur de 58 mV pour la pile au sodium.

HODGKIN et HUXLEY (1952a, b, c, d) montrent que la théorie ionique peut fournir une explication simple de l'existence du potentiel de membrane et des variations de ce potentiel pendant l'activité; ces dernières seraient dues à une augmentation de la perméabilité au sodium suivie d'une augmentation de la perméabilité au potassium. Ces auteurs établissent la courbe des variations de perméabilité au potassium et au sodium dans le cas de l'axone géant de Seiche au cours de son activité et calculent, à partir de cette courbe, le décours du PA qui se trouve être exactement semblable à celui obtenu expérimentalement. La figure 1 montre les changements de perméabilités sodique et potassique au cours du PA et le modèle électrique de la membrane nerveuse proposé par HUXLEY (1954).

Ainsi se vérifie l'hypothèse selon laquelle les potentiels biologiques seraient dus à l'existence de piles de concentration constituées par le système: milieu extracellulaire, membrane à perméabilité sélective, milieu intracellulaire.

Dans le cas du coeur, LOWRY en 1943 puis ROBERTSON et PEYSER en 1951 trouvent des rapports de concentrations

../...

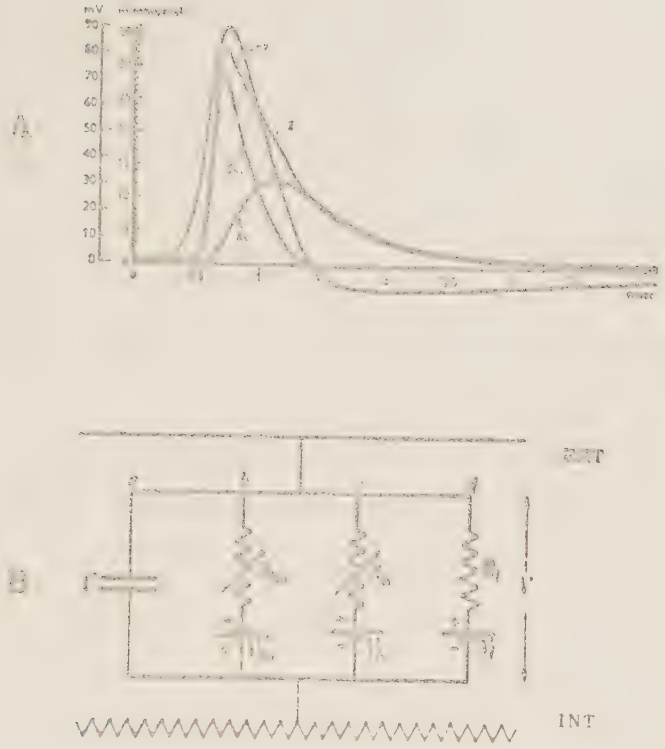
3°) Propriétés électriques de la membrane cardiaque.-

La détermination des propriétés électriques de la membrane de la fibre cardiaque présente de grandes difficultés du fait que le coeur est animé de mouvements rythmiques et, de plus, que les cellules cardiaques constituent un syncitium fonctionnel.

Le plus favorable des tissus cardiaques, du fait de son immobilité et de la longueur de ses fibres, est le tissu conducteur. WEIDMANN (1951, 1952) utilise les équations de la théorie du câble applicables à la cellule excitable (COLE et CURTIS, 1938; HODGKIN et RUSHTON, 1946) pour mesurer la résistance et la capacité membranaires, la constance d'espace et la constance de temps du tissu de Purkinje. Si le modèle proposé par HUXLEY (1954, figure 1) pour la membrane nerveuse reste valable en ce qui concerne la fibre cardiaque, des travaux récents montrent toutefois que les variations de perméabilité au potassium et au sodium au cours de l'activité diffèrent pour ces deux ions.

Dès 1951, WEIDMANN détermine les variations de la résistance membranaire des fibres de Purkinje au cours de la systole et mesure la résistance diastolique. Sa méthode consiste à introduire deux microélectrodes dans une fibre, à peu de distance l'une de l'autre. Par l'intermédiaire d'une des électrodes, on applique de part et d'autre de la membrane des ondes rectangulaires sous liminaires et par l'autre, on recueille le PA sur lequel se superpose le résidu électrotonique des ondes rectangulaires appliquées à la membrane au niveau

.../...



- Figure I -

A. Variations des perméabilités ioniques membranaires de l'axone de Seiche pendant l'activité, (d'après HODGKIN et HUXLEY, 1952).

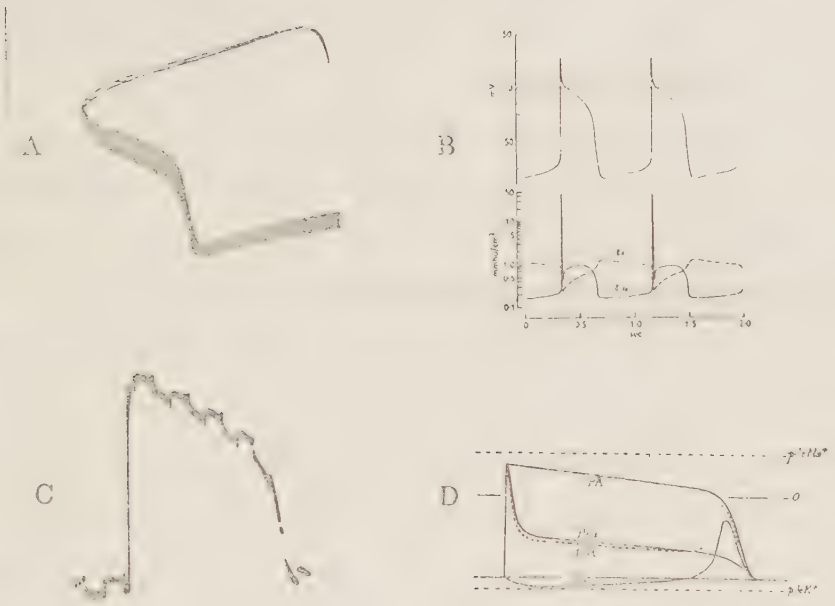
B. Modèle électrique de la membrane nerveuse proposé par HUXLEY (1954).

de la première électrode. Dans ces conditions, WEIDMANN trouve 12 μ F/cm^2 comme valeur de la capacité et 2.000 Ω/cm^2 comme résistance diastolique; cette valeur de résistance est assez voisine de celle trouvée par FATT et KATZ (1951) sur le muscle squelettique et de celles trouvées sur différentes fibres nerveuses (1.000 à 10.000 Ω/cm^2, KATZ, 1948). En recueillant à des distances croissantes le résidu électrotonique des ondes rectangulaires appliquées au niveau de la première électrode, WEIDMANN détermine la constante d'espace du tissu (λ = 1,9 mm) et la constante de temps (20 ms).

Au cours de l'activité du tissu conducteur, WEIDMANN (1951), montre, en superposant plusieurs PA sur lesquels s'inscrivent des ondes électrotoniques dont l'amplitude rend compte des variations de résistance membranaire, que cette dernière varie considérablement au cours de l'activité du tissu; il utilise des ondes rectangulaires de grande durée (40 ms), de façon à éliminer les effets capacitifs de la membrane. La figure 2 montre les variations de résistance membranaire obtenues par cet auteur au cours de l'activité du tissu conducteur.

Plus récemment NOBLE (1962) a modifié les équations établies par HODGKIN et HUXLEY (1952 a, b, c, d) sur l'axone géant afin de les adapter aux caractéristiques électrophysiologiques du tissu conducteur. En particulier, il propose pour rendre compte du décours sigmoïde du PA, d'envisager l'existence de deux conductances différentes pour le potassium, la première diminuant lors d'une dépolarisation, la seconde augmentant lentement lors de la repolarisation. La figure 2 montre les variations de conductance de la fibre de Purkinje.

.../...



- Figure 2 -

A. Résistance membranaire du tissu conducteur (d'après WEID-[illegible], 1951).

B. Variations possibles de conductance du tissu conducteur rendant compte du décours sigmoïde du PA. (d'après NOBLE, 1962).

C. Résistance membranaire au cours du PA du tissu myocardique ventriculaire de Cobaye (d'après CORABOEUF, ZACOUTO, GARGOUIL et LAPLAUD, 1958).

D. Variations possibles de conductance aux ions sodium et potassium au cours du PA du tissu ventriculaire de Cobaye (d'après CORABOEUF, ZACOUTO, GARGOUIL et LAPLAUD, 1958).

Dès 1958, sur le tissu ventriculaire, CORABOEUF, ZACOUTO, GARGOUIL et LAPLAUD mesurent, à l'aide de deux micro-électrodes, les variations de résistance de la membrane de la fibre ventriculaire de Cobaye et donnent les variations possibles de conductante aux ions sodium et potassium au cours de l'activité (Figure 2).

Parmi les travaux ultérieurs concernant les variations de conductance membranaire aux ions de la fibre cardiaque, citons, entre autre, ceux de TRAUTWEIN et KASSEBAUMM (1961); GOTO et KAWATA (1961); [illegible] HALL, HUTTER et NOBLE (1963); DECK et TRAUTWEIN (1964). Tous les résultats obtenus par ces différents auteurs tendent à montrer que les variations de conductance aux ions et plus particulièrement aux ions sodium et potassium sont différentes de celles de la fibre nerveuse (HODGKIN et HUXLEY, 1952b).

Tant sur le tissu conducteur que sur le tissu ventriculaire, on observe, au moment de l'établissement de la dépolarisation une chute extrêmement marquée de la résistance membranaire. On sait que cette chute initiale est observée sur la plupart des tissus; on peut admettre que cette diminution de résistance est associée à une augmentation marquée de la perméabilité aux ions sodium. Ceci paraît incontestable sur le tissu de Purkinje (DRAPER et WEIDMANN, 1951; WEIDMANN, 1957a, b; NOBLE, 1962). En ce qui concerne la phase de repolarisation, par contre, les phénomènes paraissent moins évidents. Pour le tissu conducteur, la repolarisation initiale est due, semble-t-il, à une inactivation du transporteur de sodium; en conséquence il faut

../...

admettre que la perméabilité au potassium tombe, pendant le plateau, au-dessous de sa valeur diastolique. Au moment de la repolarisation terminale, la résistance baisse à nouveau, ce qui suggère d'après les travaux de WILDE et O'BRIEN (1953), WILDE (1955, 1957), une augmentation de perméabilité potassique. Ces auteurs montrent, en effet, que la repolarisation terminale est associée à une libération de potassium à partir des cellules.

Le tissu cardiaque paraît ainsi se distinguer des autres tissus excitables (tissu nerveux et tissu musculaire squelettique) en ce que sa perméabilité au potassium peut être plus basse pendant le plateau du PA que pendant la diastole. Cette perméabilité ne s'accroîtrait que très tardivement par rapport à celle du nerf (HODGKIN, 1957) et, de ce fait, permettrait le développement d'une activité plus durable.

S'il paraît difficile de déterminer avec précision, dans le cas du coeur, les variations respectives de conductance aux ions pendant l'activité, les modifications que subissent le potentiel diastolique et le PA, sous l'action des ions, sont par contre bien connues.

4°) Ions et activité électrique membranaire cardiaque. -

a) Rôle des ions sodium.

Le rôle prépondérant joué par les ions sodium est facile à mettre en évidence.

../...

Différents auteurs montrent qu'il existe une relation entre l'amplitude de la pointe du PA et la concentration sodique du milieu extracellulaire: l'excitation du tissu cardiaque ne peut se faire lorsque le milieu est privé de sodium. DRAPER et WEIDMANN (1951) constatent , sur le tissu conducteur,que les milieux hyposodiques diminuent l'amplitude du PA et ralentissent la pente de dépolarisation tout en augmentant quelque peu la polarisation diastolique. L'amplitude du PA passe de 120 à 80 mV quand le quart seulement du sodium externe est conservé; l'inversion de potentiel disparaît alors complètement. WEIDMANN en 1957 confirme ces résultats. CRANEFIELD (1951) fait les mêmes observations sur le ventricule de Tortue.

Bien que les milieux hyposodiques diminuent, dans la plupart des cas, l'amplitude de la pointe du PA, FATT et KATZ (1953) observent cependant, que la réponse électrique des muscles de Crabe grandit et s'allonge lorsque le sodium est remplacé par de la choline. Certaines expériences effectuées sur le ventricule de Tortue par KLEINFELD, cité par CRANEFIELD et HOFFMAN (1958), montrent également que les milieux hyposodiques ne provoquent pas toujours une diminution de la pointe du PA. En 1956, CORABOEUF et OTSUKA observent que le ventricule isolé de Cobaye ne répond pas aux milieux hyposodiques comme le prévoit la théorie ionique; en effet, un milieu contenant le quart de la concentration extracellulaire en sodium ne provoque pas de diminution de la pointe du PA. Les résultats de ces derniers auteurs sont confirmés ultérieurement sur ce même matériel par DELEZE (1959) et par WALLON, CORABOEUF, GARGOUIL (1959) sur le ventricule de Lapin. Par contre, BRADY et WOODBURY (1957)

../...

sur le coeur de Grenouille, DELEZE (1959) sur les coeurs de Mouton et de Veau, CORABOEUF, GALAND, WALLON et GARGOUIL (1959) sur le coeur de Rat, observent que le PA diminue d'amplitude sans que la polarisation diastolique soit affectée.

b) Rôle des ions potassium.

BURGEN et TERROUX (1953) étudient l'action de solutions hypo et hyperpotassiques sur l'oreillette isolée de Chat et montrent l'existence d'une relation quasi-linéaire entre le potentiel diastolique et la concentration extracellulaire en potassium pour les concentrations élevées de cet ion; pour les concentrations faibles, la pente de la courbe s'infléchit et tend vers l'horizontale. La courbe expérimentale se rapproche par contre de la droite théorique sous l'action de l'acétylcholine qui augmente la perméabilité membranaire au potassium. Selon WEIDMANN (1956a), on peut obtenir, dans le cas du tissu de Purkinje, une dépolarisation par diminution importante de la concentration potassique extracellulaire.

Les auteurs cités ci-dessus, ainsi que LEPESCHKIN, SURAWICZ, HERRLICH et HOFFMAN (1957) signalent qu'en milieu pauvre en potassium, la durée du PA augmente. Au contraire, en milieu riche en potassium, la durée du PA de Grenouille se raccourcit (SCHUTZ, 1936; GARCIA RAMOS et ROSENBLUETH, 1947). Outre le raccourcissement du PA l'excès d'ions potassium provoque une dépolarisation de la fibre au repos (Mc BROOKS, HOFFMAN, SUCKLING et ORIAS, 1955 sur le coeur de Chien; CORABOEUF et OTSUKA, 1956, sur le ventricule de Cobaye; WEIDMANN, 1956b, sur le ventricule de Tortue; DELEZE, 1959, sur le myocarde de Mouton et de Veau; BRADY et WOODBURY, 1957, sur le ventricule de Grenouille). GETTES,

../...

SURAWICZ et SHIUE (1962) montrent, sur le coeur de Lapin, que les ions potassium exercent, en plus de leurs effets sur le potentiel diastolique et la durée du PA, un effet sur la phase ascendante du PA: les milieux hypopotassiques augmentent la vitesse de dépolarisation, les milieux hyperpotassiques au contraire, la diminuent.

WEIDMANN (1956b) fait agir des solutions hyperpotassiques par microinjection pendant le décours du PA (coeur de Tortue refroidi); il montre que le potassium dépolarise la fibre quiescente et hâte, par contre, la repolarisation de la fibre en activité. Selon cet auteur, les ions potassium agiraient en accélérant le fonctionnement de la pompe à sodium. On peut cependant admettre avec CARMELIET (1960) que les ions potassium perméabilisent la membrane à eux-mêmes. Les expériences de KEYNES (1954) vont dans le sens de l'interprétation de WEIDMANN; en effet, KEYNES montre, à l'aide d'éléments marqués, que la sortie de sodium du couturier de Grenouille est accélérée par un accroissement de la concentration externe en potassium.

Au cours de l'activité, une libération de potassium survient vraisemblablement à la fin de la repolarisation (WILDE et O'BRIEN, 1953; WILDE, 1955, 1957) ; le potassium quittant la cellule pourrait alors perméabiliser la membrane à lui-même à condition d'admettre l'existence d'une barrière freinant la libre diffusion de cet ion au delà de la membrane excitable (WEIDMANN, 1957b).

../...

L'action dépolarisante du potassium dépendrait de la concentration extracellulaire en calcium (HARRIS et MADJEREK, 1948; HOFFMAN et SUCKLING, 1953). Plus précisément, les effets des variations de la concentration externe en potassium peuvent être compensés par des variations de la concentration extracellulaire en calcium. Sur le ventricule isolé de Cobaye, KAHN, EAKIN et LEVI (1962) montrent que la réduction de la concentration extracellulaire en calcium freine la sortie de potassium et qu'elle est sans effet sur son entrée. Notons enfin que selon LORKER, WALKER et GREENE (1962), l'augmentation de la sortie de potassium du ventricule isolé de Grenouille pendant le PA est inférieure à ce que laisse prévoir le potentiel imposé à la membrane. Ces derniers auteurs concluent qu'il y a une diminution de la conductance au potassium pendant le PA.

c) Rôle des ions calcium :

Le calcium ne semble avoir qu'une influence assez faible sur le potentiel diastolique (HARRIS et MADJEREK, 1948; WEIDMANN, 1955). Toutefois, TRAUTWEIN et WITT (1952) constatent l'existence d'une faible hyperpolarisation associée à un raccourcissement du plateau du PA en milieu hypocalcique.

Selon WARE, BENNETT et Mc.INTYRE (1955), le calcium est sans effet sur le PA, mais Mc. BROOKS, HOFFMAN, SUCKLING et ORIAS (1955), HOFFMAN et SUCKLING (1956), WALLON (1960) mettent en évidence une accélération de la repolarisation en milieu hypercalcique. Inversement, sous l'influence des milieux hypocalciques, le plateau s'allonge et diminue d'amplitude (HOFFMAN et SUCKLING, 1956; CORABOEUF et GARNIER, 1960).

../...

KLEIN et HOLLAND (1959)montrent que le calcium maintient un potentiel diastolique normal en présence d'une concentration élevée en potassium alors que pour HOFFMAN et SUCKLING (1956) le calcium en excès provoque une dépolarisation lorsque la concentration en potassium est faible. En outre, ces derniers auteurs notent que le plateau du PA, déprimé par un excès de calcium, est restauré par un excès de potassium.

WEIDMANN (1955) montre que l'excès de calcium accélère la pente de dépolarisation du tissu conducteur.

d) Rôle des ions magnésium.

Selon Mc BROOKS, HOFFMAN, SUCKLING et ORIAS (1955), les variations de concentration de l'ion magnésium ont de faibles effets sur l'excitabilité du coeur isolé. Dans le cas du muscle papillaire, la concentration en magnésium extracellulaire peut être, soit augmentée, soit diminuée, sans qu'apparaissent de modifications marquées du décours du PA ou du potentiel diastolique. ANTONI, ENGSTFELD et FLECKENSTEIN (1962) observent que le durée du PA du coeur de Grenouille est raccourcie en présence d'un excès de magnésium. Selon HOFFMAN et SUCKLING (1953, 1956), aucune action du magnésium n'apparaît en milieu calcique normal mais, si la concentration en calcium est faible, un excès de magnésium provoque un raccourcissement du PA comme le ferait l'excès de calcium. En milieu sans calcium et sans magnésium ou sous l'action d'un chélateur (E.D.T.A.), la durée du PA augmente considérablement; CORABOEUF et GARNIER (1960, 1961) observent sur les coeurs de Rat et de Cobaye un phénomène analogue.

../...

c) Rôle des ions chlore :

Sur les fibres de Purkinje de Mouton et de Veau, CARMELIET (1959, 1961) remplace les ions chlore du milieu extracellulaire par de gros anions considérés comme non pénétrants (pyroglutamate, acétylglycinate) et constate une accélération de la dépolarisation diastolique, un allongement du PA et une élévation du plateau, une augmentation de la résistance membranaire lors de la dépolarisation mais peu de variations du potentiel diastolique. Cet auteur conclut que, pendant le repos, le chlore se distribuerait comme un ion passif selon un équilibre de DONNAN entre le potassium et le chlore :

$$\frac{(K)\ int.}{(K)\ ext.} = \frac{(Cl)\ ext.}{(Cl)\ int.}$$

Il constate par contre, un flux net des chlorures vers l'intérieur des cellules pendant le PA, flux favorisant la repolarisation. Ces résultats sont en accord avec ceux de HUTTER et NOBLE (1959, 1961) sur le tissu de Purkinje et ceux de FALK et LANDA (1960) sur le muscle squelettique.

De MELLO (1963) montre que les ions chlore exercent une influence sur le potentiel diastolique en plus de leur contribution à la dépolarisation lente diastolique des cellules des centres automatiques cardiaques. Une réduction de la concentration des ions chlore, remplacés par les ions nitrate, ou acétate ou par du saccharose, provoque une dépolarisation.

- TECHNIQUES -

Notre expérimentation concerne le coeur isolé de Rat et de Cobaye maintenu à 24°C, perfusé selon la technique de LANGENDORFF par du liquide physiologique.

1°) Prélèvement du coeur isolé.-

Le coeur est prélevé après anesthésie de l'animal par injection intrapéritonéale d'éthyle carbamate, à la dose de 1g/kg de poids corporel. Nous avons utilisé deux modes de prélèvement :

- Dans quelques cas, l'animal est mis en respiration artificielle, le thorax ouvert et l'aorte intubée selon la technique suivante: dissection soigneuse de l'aorte depuis la base du coeur jusqu'au niveau de la crosse ; passage d'un fil sous l'aorte destiné à sa ligature sur la canule; clampage du vaisseau à l'aide d'une pince à artère près de la base du coeur; incision de l'aorte à travers laquelle est introduite la canule; ligature, excision rapide du coeur et fixation de celui-ci sur l'appareil de perfusion.

- Dans la plupart des cas, nous avons utilisé une méthode plus rapide de prélèvement qui nous est apparue aussi satisfaisante que la première: l'animal anesthésié n'est plus placé en respiration artificielle. Le thorax est ouvert et le coeur, excisé rapidement, est mis dans une petite coupelle contenant du liquide physiologique hépariné et oxygéné; une canule, remplie de liquide physiologique hépariné est introduite dans l'aorte en prenant soin de ne pas léser les valvules sigmoïdes. Le coeur est alors adapté comme précédemment à l'appareil de perfusion. Entre l'ouverture du thorax et la mise en perfusion, il ne

../...

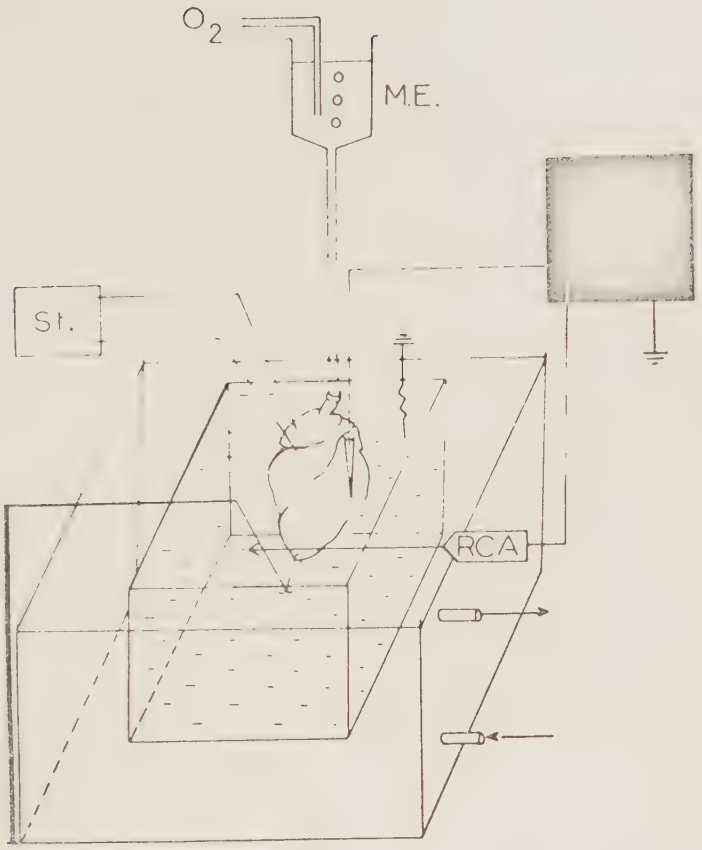
s'écoule pas plus de 30 secondes lorsque nous utilisons cette seconde méthode; nous n'avons observé aucun signe d'anoxie à la suite de ce mode de prélèvement.

2°) Appareil de perfusion.

Le schéma de principe de cet appareil est représenté à la figure 3.

L'appareil se compose d'une cuve de petite dimension , d'une contenance de 100 ml, remplie de liquide physiologique dans lequel le coeur est immergé presque en totalité. Le liquide ayant perfusé le coeur, s'écoule dans cette cuve ; le niveau du liquidey est maintenu constant par un système de trop plein. La solution physiologique et, de ce fait, le coeur sont maintenus à une température constante de 24°C grâce à une deuxième cuve entourant la première et dans laquelle est établi un courant d'eau à la température de 25°C. Le coeur est en relation, par l'intermédiaire d'un tube en polyvinyle, avec un réservoir placé à une hauteur de 50 cm, laquelle définit la pression de perfusion du coeur isolé. Un seul réservoir figure sur le schéma, en réalité, trois ou quatre peuvent en fait être utilisés au cours de l'expérience; les différents réservoirs contenant les solutions physiologiques sont réliés, par l'intermédiaire de tubes, à une robinetterie en plexiglas qui permet d'irriguer le coeur isolé avec l'une ou l'autre de ces solutions; celles-ci sont oxygénées dans les réservoirs par un barbotage d'oxygène pur et réchauffées par passage dans les tubes de polyvinyle enroulés sur une longueur d'un mètre dans le bain thermostaté.

../...



- Figure 3 -

Schéma de l'installation permettant l'enregistrement de l'activité mécanique et de l'activité électrique des coeurs isolés de Rat et de Cobaye.

(Explications dans le texte).

La composition du liquide de survie contient en millimoles par litre :

NaCl	131
KCl	5,6
$CaCl_2$	2,16
PO_4H_2Na.....	0,16
CO_3HNa	11,6
$MgCl_2$	0,24
Glucose.....	11
Eau bidistillée q.s.p. 1 litre	

Dans tous les cas, les liquides physiologiques que nous faisons agir au niveau du coeur ont la même pression osmotique, laquelle est établie, dans les liquides de perfusion les plus pauvres en ions, par addition de saccharose.

Les coeurs sont, dans tout les cas, entraînés électriquement à une fréquence constante tout au long de l'expérience afin d'éviter que les variations du rythme ne perturbent l'amplitude de la contraction et la durée de la réponse électrique sous l'action des ions. La fréquence imposée, choisie en fonction du rythme spontané des préparations, est de 10% à 20% supérieure à celui-ci.

../...

3°) Enregistrement des phénomènes électrique et mécanique.-

- Activité électrique élémentaire :

L'électrogramme ventriculaire intracellulaire est enregistré entre une microélectrode fichée dans une cellule ventriculaire et une électrode en argent chloruré placée dans le liquide physiologique baignant le coeur.

Les microélectrodes sont de fins tubes capillaires étirés soit à la main soit à l'aide d'un dispositif automatique à gravité (Mc LEOD, 1959). Seules les électrodes dont la pointe est inférieure à 0,5 µ sont conservées. Elles sont remplies par ébullition sous vide peu poussé, dans une solution de KCl 3 M.

Lors de l'utilisation, seule la pointe des microélectrodes est conservée; elle est reliée à l'entrée du changeur d'impédance par l'intermédiaire d'un fil d'argent de 25 µ de diamètre et de 10 à 12 cm de long. Ce montage, dû à WOODBURY et BRADY (1956), permet à la microélectrode de se ficher par son propre poids dans une fibre cardiaque et d'accompagner ainsi le coeur dans ses mouvements sans que la pointe ne ressorte de la cellule.

Au début de chaque expérience, nous mesurons grâce à un montage potentiométrique, la résistance de chaque électrode. Seules les électrodes dont la résistance est comprise entre 10 et 30 MΩ sont retenues; cette résistance correspond, le plus souvent, à une

../...

dimension de la pointe comprise entre 0,5 et 0,25 µ. Du fait de la forte résistance de la microélectrode (10 MΩ au moins), l'emploi d'un changeur d'impédance devient nécessaire. Nous avons employé celui décrit par NASTUK et HODGKIN (1950) ainsi qu'un "Medistor" de fabrication américaine, dont la capacité d'entrée peut être compensée et qui, de ce fait, permet d'enregistrer plus fidèlement les phases rapides de la réponse électrique. Dans certains cas nous avons également employé un changeur d'impédance utilisant un transistor à effet de champ (CHEVAL, 1966).

- Activité mécanique :

Nous enregistrons l'apexogramme grâce à un transducteur mécanoélectronique (triode à plaque mobile: RCA-5734). Du fait de la grande sensibilité du transducteur, la liaison entre la préparation et celui-ci se fait par l'intermédiaire d'un ressort qui limite les déplacements au niveau du transducteur.

- Les deux phénomènes: PA ventriculaire et contraction globale sont photographiés sur l'écran d'un oscilloscope à deux voies (Tektronix).

4°) Enregistrements simultanés de l'activité mécanique et du débit coronaire. -

Cet enregistrement est rendu nécessaire pour savoir dans quelle mesure des modifications d'irrigation du coeur peuvent rendre compte des changements des activités mécanique et électrique.

../...

Le mécanogramme s'inscrit par l'intermédiaire d'un levier ultra léger sur un cylindre enfumé; au dessous s'inscrit simultanément le débit coronaire. Le coeur étant perfusé selon la technique de LANGENDORFF, pour enregistrer le débit coronaire, il suffit de recueillir le perfusat dans un réservoir de faible capacité basculant lorsqu'il est plein. Lors du basculement, un contact à mercure s'établit mettant ainsi sous tension le bobinage d'un inscripteur électromagnétique.

5°) Mesure de la résistance membranaire. -

Nous avons utilisé, tout d'abord, la méthode employée pour la première fois par WEIDMANN (1951) sur le tissu cardiaque. Cette méthode, rappelons-le, consiste à introduire simultanément deux microélectrodes à proche distance l'une de l'autre (50 à 100 µ). L'une des électrodes sert à appliquer de part et d'autre de la membrane des ondes rectangulaires sous-liminaires, l'autre électrode sert à mesurer les variations de l'activité électrique cellulaire à laquelle se superpose le résidu électrotonique des ondes appliquées à la membrane par la première électrode. Cette technique convient bien pour la mesure de la résistance membranaire de tissus ne se contractant pas ou se contractant faiblement mais devient délicate à utiliser lorsqu'il s'agit du tissu myocardique ventriculaire animé d'une contraction vigoureuse et rythmique. Il est, en effet, difficile de maintenir simultanément les pointes des deux électrodes à l'intérieur d'éléments cellulaires voisins. Cette difficulté est accrue par la nécessité d'utiliser des électrodes "flottantes"; cependant, CORABOEUF et Coll. (1958) enregistrent les variations de résistance membranaire

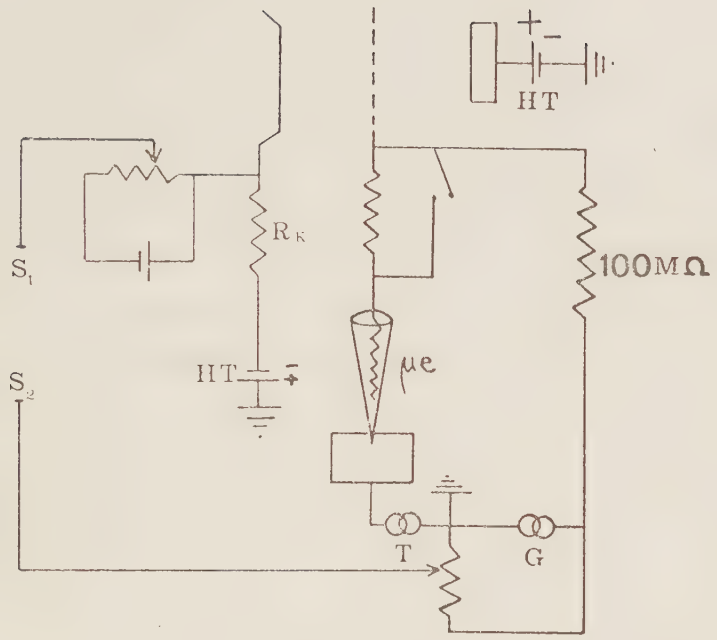
../...

du ventricule de Cobaye, non perfusé, à l'aide d'électrodes "semi-flottantes" et GARGOUIL et Coll. (1963) enregistrent celles du ventricule isolé de Rat à l'aide d'électrodes "flottantes", jumelées (assemblées à l'Araldite). Bien que cette méthode de mesure à l'aide de deux microélectrodes soit utilisable, nous ne l'avons cependant pas retenue du fait des risques d'erreurs qui peuvent survenir durant des enregistrements prolongés; l'impédance commune des deux électrodes est susceptible de présenter des variations considérables à cause de la mobilité des préparations.

Ces difficultés nous ont amenés à utiliser une seule microélectrode. Dans ce cas, les ondes rectangulaires produites par un générateur à débit constant, appliquées de part et d'autre de la membrane, provoquent au niveau de la microélectrode une variation de tension de grande amplitude qui se superpose à la variation du potentiel membranaire et ne permet plus d'observer correctement le phénomène électrique cellulaire. On remédie à cet inconvénient en utilisant un amplificateur différentiel : la variation de tension de grande amplitude est compensée en appliquant à l'autre entrée de l'amplificateur une variation de tension de même sens et de même amplitude. Le schéma du montage utilisé est représenté à la figure 4.

Dans cette méthode la compensation de la tension rectangulaire ne peut jamais être obtenue parfaitement du fait de l'impédance élevée de la microélectrode et de l'impédance faible sous laquelle est émise la tension qui doit compenser celle apparaissant au niveau de cette microélectrode. Cette imperfection se traduit en particulier

../...



- Figure 4 -

Montage électronique permettant la mesure de la résistance membranaire à l'aide d'une microélectrode.

T : tarage;

G : générateur;

µe: microélectrode;

HT: haute tension;

R_K: résistance de cathode;

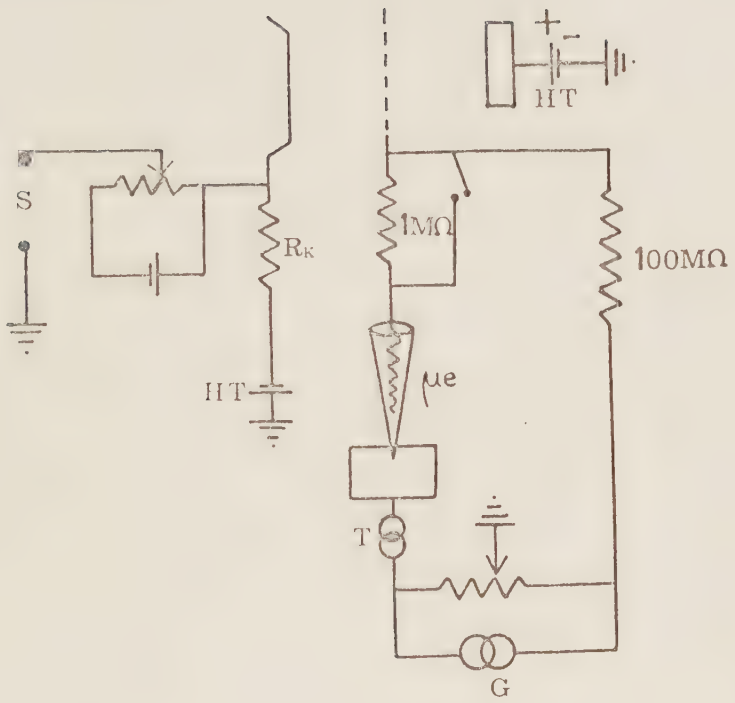
S_1 S_2 : sorties.

par l'existence de variations de potentiel de très courte durée et de grande amplitude apparaissant lors de l'établissement et lors de la suppression des ondes rectangulaires. Ces artefacts rendent les tracés peu lisibles. Pour s'affranchir de cet inconvénient nous avons utilisé, au lieu d'ondes rectangulaires, des courants constants de 2.10^{-7}A environ. Le fait qu'un catélectrotonus ou un anélectrotonus permette d'aboutir à une même valeur de résistance nous semble exclure toute réaction de la membrane au passage de ces courants durables (2 à 3 secondes). D'ailleurs, dès 1963, PERSSON utilise de tels courants pour la mesure de la résistance membranaire de la fibre musculaire squelettique. Par ailleurs, CORABOEUF et Coll. (1959) observent lors de l'application à la membrane cardiaque d'un courant hyperpolarisant des modifications de la réponse qu'ils interprètent comme dues, en partie, aux variations de résistance membranaire.

Dans une troisième série d'expériences, nous avons utilisé des courants sinusoïdaux qui permettent de mesurer soit la résistance membranaire lorsqu'ils sont de basse fréquence (40 hertz), soit l'impédance lorsque leur fréquence est plus élevée (400 hertz).

Le montage électronique est alors différent de celui de la figure 4. Il s'agit, comme le montre la figure 5, d'un pont de Wheastone qui n'est jamais équilibré totalement afin de permettre d'obtenir soit une diminution de l'amplitude des ondes sinusoïdales s'il s'agit d'une diminution de la résistance membranaire, soit une augmentation de cette amplitude s'il s'agit, par contre, d'une augmentation.

../...



- Figure 5 -

Montage électronique permettant la mesure de la résistance membranaire par l'utilisation d'un pont de Wheastone.

T : tarage;

G : générateur;

µe: microélectrode;

HT: haute tension;

R_K: résistance de cathode;

$S_1 S_2$: sorties.

Ainsi la méthode associant l'emploi d'un courant constant ou mieux d'un courant sinusoïdal et d'une seule microélectrode, nous apparaît préférable, dans le cas du tissu ventriculaire se contractant rythmiquement, à l'emploi, toujours délicat, de deux microélectrodes.

- RESULTATS -

A.-INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EXTRACELLULAIRE EN IONS SODIUM SUR L'ACTIVITE MECANIQUE ET LE DEBIT CORONAIRE DES VENTRICULES DE RAT ET DE COBAYE.-

-:-:-:-:-:-:-

Nous avons vu, au cours de l'historique, que les milieux hyposodiques conduisent à une augmentation de la contraction cardiaque, à un raccourcissement de la durée du PA et à une diminution de son amplitude; ce dernier effet n'étant d'ailleurs pas constant.

Nous n'envisageons, dans cette première partie que l'étude des effets produits par les milieux hyposodiques. En effet, l'action d'un milieu hypersodique s'accompagne nécessairement d'une augmentation de la pression osmotique et il nous a paru difficile de déterminer avec précision la part revenant à chacune de ces deux actions. Une étude précise exige que l'on compare les effets du milieu hypersodique à ceux d'un milieu rendu également hypertonique par addition d'une substance supposée sans effet spécifique, par exemple le saccharose. Les préparations s'équilibrant difficilement en milieu hypertonique, une telle étude comparative s'avère très incertaine.

Nous avons également exclu de ce travail, l'étude comparative chez le Rat et le Cobaye, des modifications de l'activité électrique cellulaire sous l'action des milieux hyposodiques, une telle étude ayant fait l'objet de travaux antérieurs (CORABOEUF, GALAND, WALLON et GARGOUIL, 1959).

../...

La figure 6 donne un exemple de l'effet inotrope positif obtenu par perfusion des ventricules isolés de Cobaye (tracé A) et de Rat (tracé B) à l'aide d'un milieu contenant seulement 30% de la quantité de sodium présente normalement dans le milieu extracellulaire; ce milieu anormal est osmotiquement équilibré par du saccharose. Les deux flèches en dessous de chaque tracé délimitent le temps d'action.

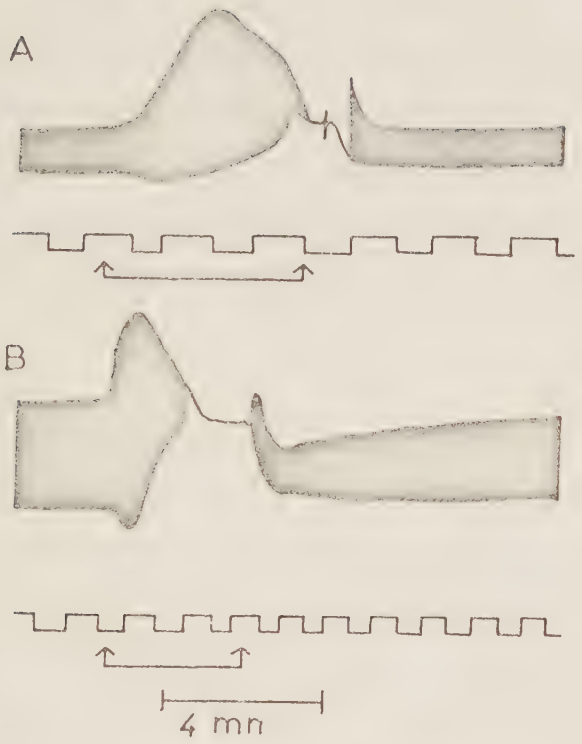
Dès le début de la perfusion, l'appauvrissement du milieu extracellulaire en sodium provoque une augmentation de l'amplitude de la contraction des deux préparations, mais cette augmentation est plus lente à s'établir et plus durable chez le Cobaye que chez le Rat. L'augmentation de la force contractile précède une diminution progressive qui conduit, précocement chez le Rat, plus tardivement chez le Cobaye, à un arrêt de l'activité mécanique. Il est intéressant de constater que cet arrêt s'accompagne d'une augmentation importante du niveau diastolique. Lors du retour aux conditions normales, on assiste chez le Cobaye, à une diminution du tonus avant la reprise des contractions; par contre, chez le Rat, comme le montre la figure, la reprise est immédiate sans relâchement préalable du ventricule.

La figure 6 montre également les variations, faibles d'ailleurs, du débit coronaire qui, de ce fait, ne permettent pas d'expliquer les variations importantes de la force contractile du myocarde et surtout les différences d'action du milieu hyposodique sur le ventricule de Rat et sur celui de Cobaye.

Ces divers résultats nous ont amenés à envisager l'action de milieux de concentrations variées en ions sodium.

Les figures 7 et 8 illustrent, sous forme de courbes, les variations de l'amplitude de la contraction des ventricules de Cobaye (figure 7) et de Rat (figure 8) soumis à l'action de milieux

../...



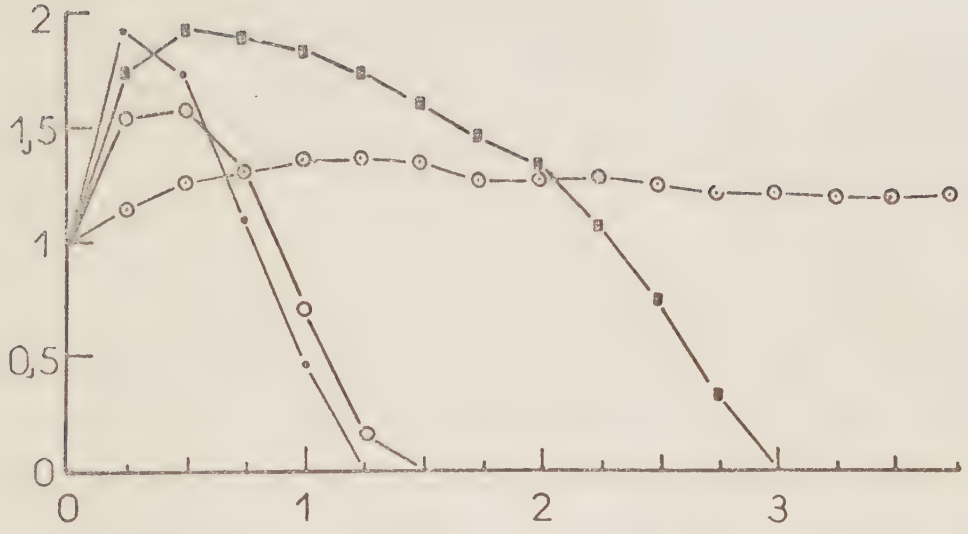
- Figure 6 -

Effets d'un milieu hyposodique (30% de la concentration en chlorure de sodium), indiqués par les flèches, sur le mécanogramme et sur le débit coronaire des ventricules de Cobaye (tracé A) et de Rat (tracé B).

hyposodiques; ces variations d'amplitude sont données en fonction du temps. Les courbes sont obtenues à partir de mécanogrammes enregistrés sur cyclindre enfumé. Elles correspondent aux milieux hyposodiques suivants : 65 mM/l; 39 mM/l; 26 mM/l; 13 mM/l (la concentration du chlorure de sodium dans le milieu physiologique normal étant de 131 mM/l). L'amplitude des contractions est exprimée en unités arbitraires: la valeur unité correspondant à l'amplitude de la contraction juste avant le début de la perfusion par le milieu anormal; le temps est exprimé en minutes.

La figure 7 illustre les résultats obtenus sur le ventricule de Cobaye. On constate que le milieu hyposodique (65 mM/l) provoque un léger effet tonicardiaque qui persiste pendant un temps appréciable (plusieurs minutes). On remarque également que ce milieu ne présente pas d'effet de toxicité à l'inverse du milieu contenant seulement 39 mM/l de chlorure de sodium, lequel, après un effet tonicardiaque initial important, exerce un effet cardiodépresseur qui conduit à l'arrêt de l'activité mécanique. Les milieux contenant seulement 26 et 13 mM/l de chlorure de sodium exercent un bref effet inotrope positif auquel fait rapidement suite un arrêt de la contraction. Ces courbes mettent en lumière le fait que le ventricule de Cobaye peut conserver une activité mécanique importante, voire supérieure à la normale, lorsqu'il est perfusé par un milieu contenant la moitié du chlorure de sodium présent habituellement dans le liquide physiologique.

../...



- Figure 7 -

Effets des milieux hyposodiques sur l'amplitude et la contraction du ventricule de Cobaye.

point-trait: 13mM/l de chlorure de sodium;

cercle-trait: 26mM/l de chlorure de sodium;

carré-trait:39mM/l de chlorure de sodium;

cercle pointé-trait: 65mM/l de chlorure de sodium.

En ordonnées: amplitude de la contraction en unités arbitraires: I correspond à l'amplitude de la contraction immédiatement avant l'action des milieux hyposodiques.

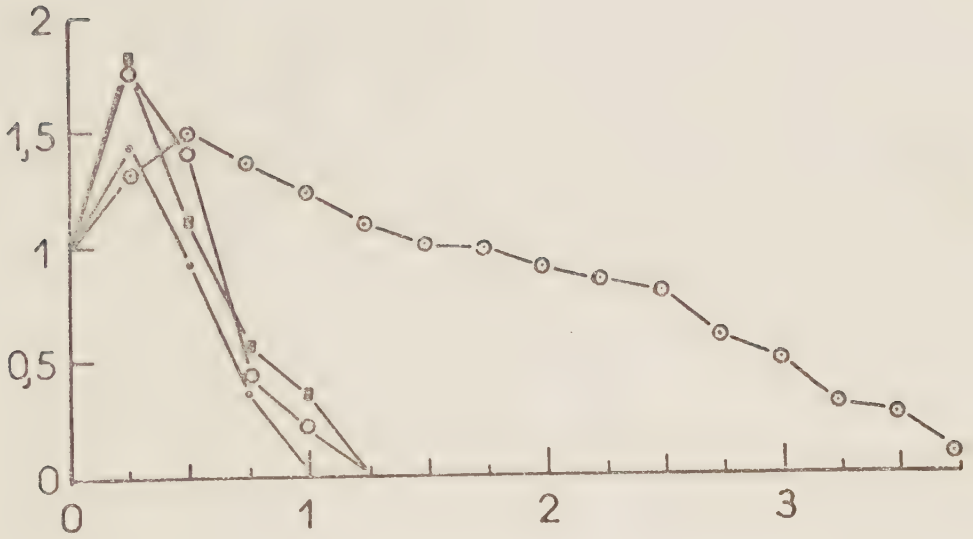
En abscisses: temps en minutes.

A l'inverse du ventricule de Cobaye, celui de Rat est incapable de maintenir son activité mécanique lorsqu'il est perfusé par le milieu contenant 65 mM/l de chlorure de sodium comme le montre la figure 8. En effet, ce milieu, après avoir exercé un effet inotrope positif, provoque un arrêt de la contraction. Les milieux de plus faible concentration deviennent très rapidement toxiques; tous provoquent en une minute environ, un arrêt de l'activité mécanique après l'effet inotrope positif habituel.

Le fait que le ventricule de Cobaye puisse conserver une activité mécanique en milieu faiblement hyposodique alors que le ventricule de Rat ne le peut ., nous a amenés à envisager l'adaptation de ces préparations au milieu appauvri en sodium au cours d'alternances successives de perfusion en milieu normal et anormal. La durée de perfusion en milieu normal est fixée, dans tous les cas, à 10 minutes, celle en milieu hyposodique (26 mM/l) est variable : la perfusion n'est maintenue que tant que persiste la contraction. Les résultats obtenus, sur les deux préparations, sont, comme précédemment, données sous forme de courbes qui traduisent les variations de l'amplitude des contractions en fonction du temps. Ces amplitudes sont, là encore, exprimées en unités arbitraires.

La figure 9 montre que l'effet toxique du milieu hyposodique se fait de moins en moins sentir sur le ventricule de Cobaye, au cours des alternances successives alors que l'effet inotrope positif est de plus en plus important. Ceci peut être dû au fait que la réversibilité du phénomène mécanique qui n'apparaît pas sur la figure est relativement imparfaite après chaque alternance . Or, il est

../...



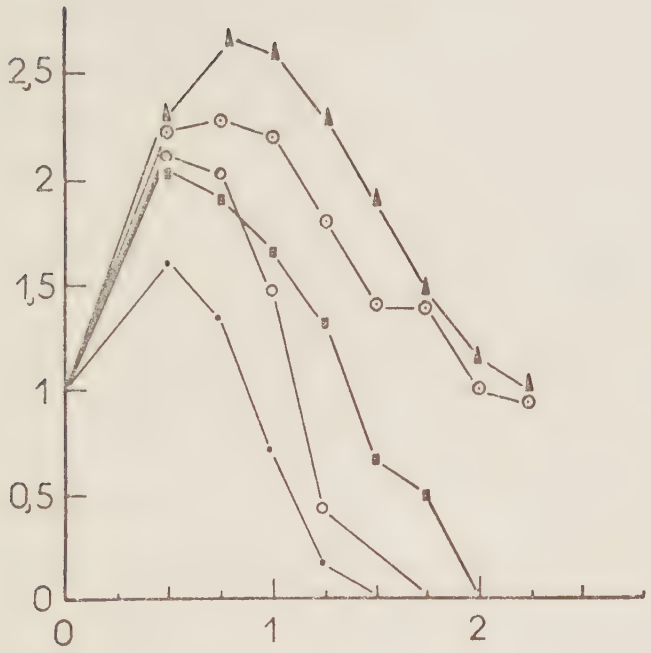
- Figure 8 -

Effets des milieux hyposodiques sur l'amplitude de la contraction du coeur de Rat.

point-trait: 13mM/l de chlorure de sodium;
cercle-trait: 26mM/l de chlorure de sodium;
carré-trait: 39mM/l de chlorure de sodium;
cercle pointé-trait: 65mM/l de chlorure de sodium.

En ordonnées: amplitude de la contraction en unités arbitraires: I correspond à l'amplitude de la contraction immédiatement avant l'action des milieux hyposodiques.

En abscisses: temps en minutes.



- Figure 9 -

Effets d'un milieu hyposodique (26mM/l) sur l'amplitude de la contraction cardiaque du Cobaye au cours d'alternances successives.

point-trait: I° alternance;
cercle-trait: 2° alternance;
carré-trait: 3° alternance;
cercle pointé-trait: 4° alternance;
triangle-trait: 5° alternance.

En ordonnées: amplitude de la contraction en unités arbitraires I correspond à l'amplitude de la contraction en milieu normal immédiatement avant l'action du milieu anormal.

En abscisses: temps en minutes.

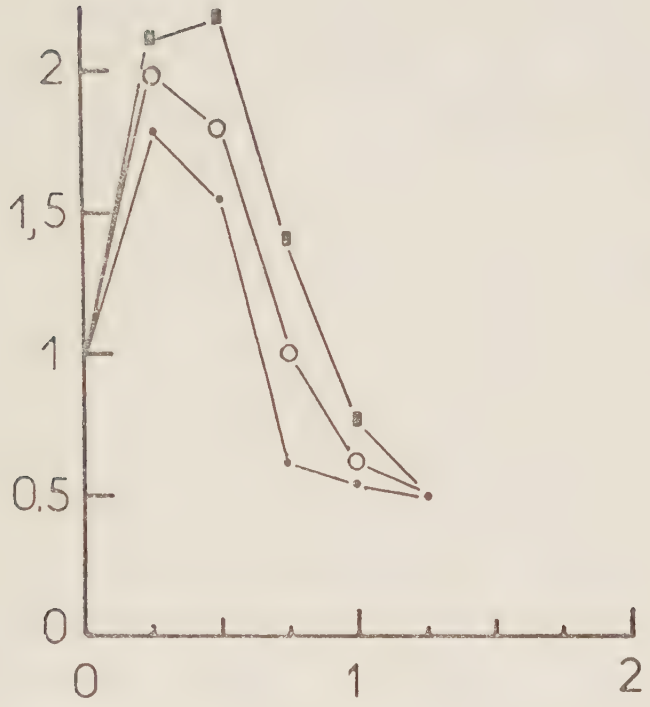
bien connu que l'action d'un agent tonicardiaque est d'autant plus marquée que la contraction est moins énergique.

La figure 10 montre que le ventricule de Rat ne s'adapte pas au milieu hyposodique puisque les courbes, traduisant l'amplitude de la contraction au cours des alternances successives, pratiquement se superposent.

Avant d'essayer de donner une explication des différences de sensibilité au milieu hyposodique, que nous venons de mettre en évidence, il nous semble indispensable de décrire en détail, les phénomènes observés par CORABOEUF et OTSUKA (1956) et par CORABOEUF GALAND, WALLON et GARGOUIL (1959) sur l'activité électrique. Ces derniers auteurs observent, en effet, sur le ventricule de Rat soumis à un milieu contenant seulement 10% du sodium normal, une baisse de l'amplitude du PA conduisant, en quelques minutes, à la disparition des activités mécanique et électrique. Sur le ventricule de Cobaye, CORABOEUF et OTSUKA (1956) constatent que, sous l'action d'un milieu contenant 5% du sodium normal, une activité électrique d'amplitude quasi normale persiste pendant un quart d'heure environ, bienque le PA se raccourcisse rapidement.

CORABOEUF, GALAND, WALLON et GARGOUIL (1959) font à nouveau, les mêmes constatations sur le ventricule de Cobaye, sous l'action d'un milieu contenant 10% de sodium : ils observent de nouveau le maintien de l'amplitude et de l'inversion de potentiel du PA (pendant un temps plus court, 3 à 15 minutes). Ces divergences

../...



- Figure IC -

Effets d'un milieu hyposodique (26mM/l) sur l'amplitude de la contraction cardiaque de Rat au cours d'alternances successives.

point-trait: I° alternance;

cercle-trait: 2° alternance;

carré-trait: 3° alternance.

En ordonnées: amplitude de la contraction en unités arbitraires: I correspond à l'amplitude de la contraction immédiatement avant l'action du milieu anormal.

En abscisses: temps en minutes.

sur la durée du maintien de l'amplitude du PA peuvent être dues au fait que la concentration en ions chlore est conservée dans le premier cas alors qu'elle est considérablement abaissée dans le second. En effet, les premières recherches font état d'un remplacement du chlorure de sodium par du chlorhydrate de choline, les secondes, par du saccharose. Cependant, au cours de notre exposé, nous verrons que les variations en ions chlore sont sans effet sur l'amplitude du PA. Il semblerait que les différences soient plutôt dues au matériel biologique: ventricule isolé, non perfusé, dans le premier cas; ventricule isolé, perfusé dans le second. Il se pourrait alors, de ce fait, que les concentrations extracellulaires en sodium ne soient pas, en définitive, les mêmes: la libération du sodium des espaces extracellulaires se ferait plus difficilement du fait d'un "lavage" insuffisant dans le cas du ventricule non perfusé; la concentration extracellulaire en sodium serait plus forte et cette concentration plus forte permettrait un maintien plus durable de l'amplitude du PA et de la contractilité. Ceci serait en accord avec les résultats que nous avons obtenus et reportés sur la figure 7 (le milieu contenant moitié moins de sodium que le milieu normal n'est pas toxique chez le Cobaye pendant au moins plusieurs minutes).

Discussion :

L'augmentation de l'amplitude de la contraction que l'on observe sur les ventricules de Rat et de Cobaye en milieu hyposodique, peut s'expliquer par une entrée accrue des ions calcium puisque, selon NIEDERGERKE et LUTTGAU (1957), LUTTGAU et NIEDERGERKE (1958), les ions sodium et calcium sont compétitifs

../...

pour un transporteur commun. Ainsi, en milieu hyposodique, le calcium entrerait plus abondamment dans la fibre, et la contraction, de ce fait, serait accrue.

On peut également expliquer les effets tonicardiaques des milieux hyposodiques en admettant qu'ils perméabilisent la membrane au potassium.

HAJDU (1953) montre qu'il existe une relation entre la perte cellulaire en potassium et l'amplitude de la contraction; rappelons que, pour une perte ionique intracellulaire de 0 à 3 mEq., l'amplitude de la contraction croît; de 3 à 10 mEq., l'amplitude reste constante; et pour une perte supérieure à 10 mEq., l'amplitude de la contrattion diminue et une contracture s'installe. La diminution progressive du contenu interne en potassium provoquerait ainsi un effet tonicardiaque initial, puis un effet contracturant et cardiodépresseur; simultanément doit s'installer une dépolarisation par diminution du gradient de concentration pour le potassium. Une dépolarisation est effettivement signalée par CORABOEUF et OTSUKA (1956), sur le ventricule de Cobaye ainsi qu'une diminution de l'inversion de potentiel. Nous avons d'ailleurs observé une dépolarisation en milieu très appauvri en sodium sur ce même matériel. Cependant, sur le tissu de Purkinje de Chevreau, WEIDMANN (1956a) observe une légère hyperpolarisation et surtout une diminution de pente de la dépolarisation diastolique. Ce fait est un nouvel exemple des différences qui existent entre le tissu conducteur et le tissu myocardique. Notons cependant que l'application de la formule d'HODGKIN limitée à deux ions (potassium et sodium) donne, pour une perméabilité sodique postsystolique égale au 1/100 de

../...

la perméabilité potassique, ce qui est faible, un potentiel postsystolique de 90 mV en milieu sodique normal et de 100mV en milieu hyposodique (10%). Le fait qu'une telle hyperpolarisation n'apparaisse pas, peut être la conséquence d'une certaine dépolarisation induite par le milieu hyposodique.* Si on admet, par ailleurs, que la dépolarisation diastolique correspond à une baisse de moitié de la perméabilité potassique, on obtient en milieu normal une valeur du potentiel de membrane présystolique de 82 mV (dépolarisation de 8 mV), cette valeur passe à 98,5 mV en milieu hyposodique (10%); dans ce dernier cas, la dépolarisation diastolique est réduite à 1,5 mV. La simple diminution de la concentration externe en sodium explique donc la suppression de la pente de dépolarisation diastolique du tissu conducteur.

La théorie de HAJDU rappelée ci-dessus et qui fait jouer le rôle à l'ion potassium au niveau des mécanismes contractiles, ne peut suffire, semble-t-il, pour expliquer l'effet contracturant des milieux hyposodiques puisque l'on sait qu'une contracture ne peut s'installer en absence de calcium extracellulaire.

Les deux théories, celle de LUTTGAU et NIEDERGERKE qui attribue le rôle essentiel au calcium et celle de HAJDU qui fait jouer le rôle important au potassium lors de la contraction, peuvent être conciliées, si l'on admet, avec certains auteurs, que l'entrée de calcium et la sortie de potassium sont couplées, et que le premier agit sur la sortie du second en perméabilisant la membrane à cet ion (GOSSWEILLER et Coll., 1954; Mc BROOKS et Coll., 1955). C'est l'hypothèse qui nous paraît la plus compatible avec l'ensemble de nos résultats.

* L'existence d'une dépolarisation tardive serait en faveur d'une perte potassique qu'expliquerait évidemment mieux la théorie d'HAJDU que celle de NIEDERGERKE.

../...

Ainsi, en milieu hyposodique, l'entrée accrue du calcium permettrait une sortie accrue de potassium, sortie qui rendrait compte de l'effet inotrope positif initial. La diminution de la force contractile associée à l'effet contracturant pourrait survenir du fait d'une saturation de la pompe à potassium qui ne pourrait équilibrer, lors de la diastole, la perte de potassium intracellulaire systolique.

La sensibilité moins grande du ventricule de Cobaye à l'action toxique des milieux hyposodiques est vraisemblablement due en partie au fait que, pour cette espèce, le PA conserve une amplitude normale pendant un temps plus long que chez le Rat. On peut également admettre, par ailleurs, que le ventricule de Rat, dans les conditions normales, se caractérise par une grande aptitude à laisser entrer le calcium lors de l'activité et une égale aptitude à le "refouler" lors du repos. Cette hypothèse expliquerait l'ampleur, ordinairement importante, de sa contraction. Ainsi, les milieux hyposodiques favoriseraient l'envahissement calcique et, de ce fait, la perte en potassium de la fibre myocardique. On pourrait également admettre que la force contractile du ventricule de Rat est plus proche de son maximum que ne l'est celle du ventricule de Cobaye, et par conséquent plus proche de celle où s'installe la contracture.

B.-INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EXTRACELLULAIRE EN IONS POTASSIUM SUR L'ACTIVITE MECANIQUE, LE DEBIT CORONAIRE ET L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU VENTRICULE DE RAT ET DE COBAYE.-

-:-:-:-:-:-:-:-

Nous savons que les milieux hyperpotassiques dépolarisent la fibre au repos, hâtent la repolarisation et déprimment la contraction tandis que les milieux hypopotassiques allongent la durée du PA, hyperpolarisent la fibre de certains tissus cardiaques et renforcent la contraction.

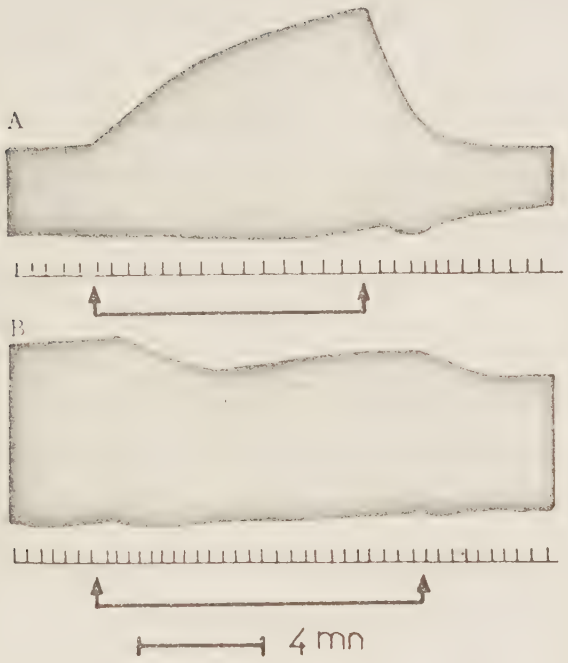
Notre étude porte sur la comparaison des effets des milieux appauvris et enrichis en potassium sur les ventricules de Rat et de Cobaye.

1°) Action des milieux appauvris en ions potassium :

a) Contraction et débit coronaire :

La figure 11 donne un exemple de l'action d'un milieu pauvre en ions potassium (0,56 mM/l) sur le ventricule de Cobaye (tracé A) et sur celui de Rat (tracé B). Les flèches des tracés situent l'action du milieu anormal. On remarque que les deux préparations ne répondent pas de la même manière au milieu hypopotassique. En effet, le ventricule de Cobaye répond par une augmentation de force contractile, celui de Rat par une diminution. Chez le Cobaye, un effet inotrope positif,aussi marqué que celui de la figure 11, n'apparaît pas de façon constante, jamais cependant, on ne note l'effet inverse. Le fait

../...



- Figure II -

Effets comparés d'un milieu hypopotassique (0,56mM/l de chlorure de potassium) sur le mécanogramme et le débit coronaire des ventricules de Cobaye (tracés A) et de Rat (tracés B).

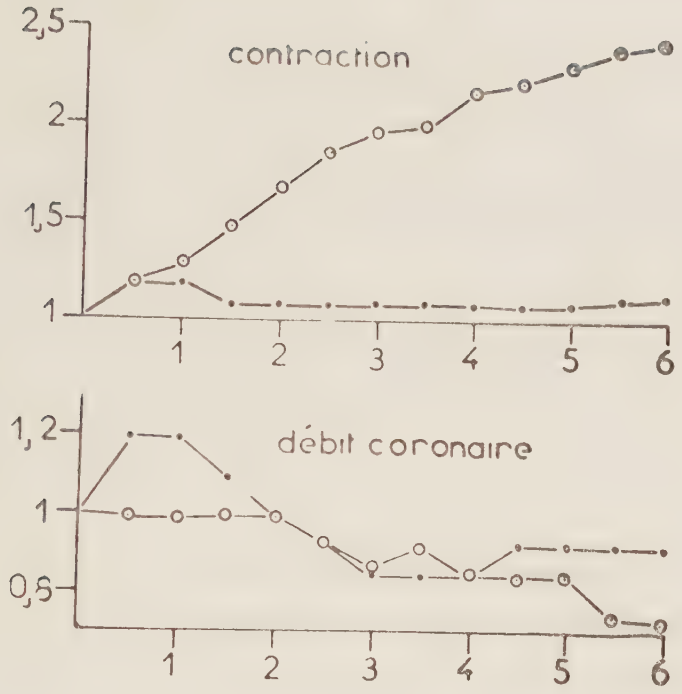
que le ventricule de Rat réponde, tout au moins lors de la première alternance en milieu hypopotassique, par une diminution de sa force contractile n'est pas inattendu puisque dès 1955, Mc DOWALL, MUNRO et ZAYAT observent, sur le lambeau ventriculaire de Rat, qu'un excès d'ions potassium peut entraîner un effet inotrope positif.

Les variations concomitantes du débit coronaire sont faibles et ne permettent pas, de ce fait, d'expliquer les effets inverses provoqués par le milieu hypopotassique sur les ventricules des deux espèces considérées.

Nous avons observé que l'effet des milieux hypopotassiques se modifie considérablement au cours des alternances successives. Ainsi, dans le cas du Cobaye, l'augmentation d'amplitude de la contraction provoquée par ces milieux est nettement plus importante à la seconde alternance qu'à la première. Chez le Rat, l'effet inotrope négatif obtenu lors de la première alternance peut s'inverser et se transformer en un effet inotrope positif lors d'une alternance ultérieure. Les figures 12 et 13 montrent les variations d'amplitude relative de la contraction en milieu hypopotassique (0,56 mM/l) au cours d'alternances successives (l'amplitude de la contraction juste avant l'action du milieu anormal étant, dans chaque cas, prise pour unité). Les figures montrent également les variations relatives du débit coronaire.

La figure 12 concerne le ventricule de Cobaye (deux alternances successives). A la première alternance, un effet tonicardiaque modéré se manifeste; à la seconde, l'effet inotrope positif très important se développe régulièrement: l'augmentation atteint

../...



- Figure I2 -

Effets d'un milieu hypopotassique (0,56mM/l de chlorure de potassium), au cours de deux alternances d'une durée de IOmn chacune, sur l'amplitude de la contraction et le débit coronaire du ventricule de Cobaye.

point-trait: I° alternance;

cercle-trait: 2° alternance.

En ordonnées: amplitude de la contraction et du débit coronaire en unités arbitraires: I correspond à l'amplitude de la contraction et au débit coronaire immédiatement avant l'action du milieu anormal.

En abscisses: temps en minutes.

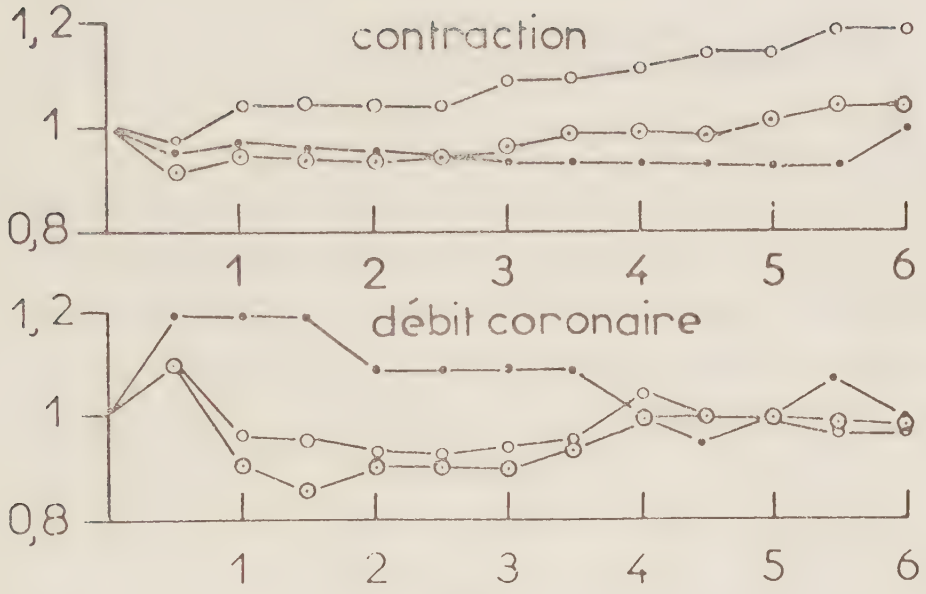
100% en 4 minutes. Le débit coronaire est initialement augmenté puis diminué à la première alternance; à la deuxième, il n'augmente plus, mais diminue progressivement au cours de la perfusion.

La figure 13 résume les phénomènes observés sur le ventricule de Rat (trois alternances); elle montre que l'effet inotrope positif du milieu appauvri en ions potassium ne se manifeste qu'à la troisième alternance, une dépression transitoire de l'activité mécanique apparaissant lors des deux premières. Quant au débit coronaire, il augmente considérablement à la première alternance, cette augmentation est associée à une diminution de l'amplitude de la contraction. Aux deux alternances suivantes, il diminue.

L'examen des figures montre que l'effet inotrope négatif peut être associé à une augmentation du débit coronaire, l'effet inotrope positif pouvant au contraire être associé à une diminution de ce débit. Ce fait semble exclure l'hypothèse selon laquelle on attribuerait les effets inotropes positifs à une meilleure irrigation du myocarde et les effets inotropes négatifs à l'établissement d'une certaine anoxie tissulaire. Il ne semble donc pas que les variations du débit coronaire puissent expliquer les différences de sensibilité des ventricules de Rat et de Cobaye aux milieux hypopotassiques.

Nos résultats nous permettent de conclure que le ventricule de Cobaye présente une sensibilité beaucoup plus grande que le ventricule de Rat à l'action tonicardiaque des milieux hypopotassiques. Il convient de signaler qu'au cours des alternances successives le ventricule de Rat tend à réagir comme celui de Cobaye. Ceci laisse

../...



- Figure I3 -

Effets d'un milieu hypopotassique (0,56 mM/l de chlorure de potassium), au cours de trois alternances successives d'une durée de IOmn chacune, sur la contraction et le débit coronaire du ventricule de Rat.

point-trait : I° alternance.
cercle pointé-trait : 2° alternance.
cercle-trait : 3° alternance.

En ordonnées : amplitude de la contraction et débit coronaire en unités arbitraires : I correspond à l'amplitude de la contraction et au débit coronaire immédiatement avant l'action du milieu anormal.

En abscisses : temps en minutes.

supposer que l'effet inotrope des milieux hypopotassiques est d'autant plus net que la préparation présente une contraction moins énergique; ce fait est à rapprocher de l'existence, dans les conditions normales, d'une contraction plus faible chez le Cobaye que chez le Rat.

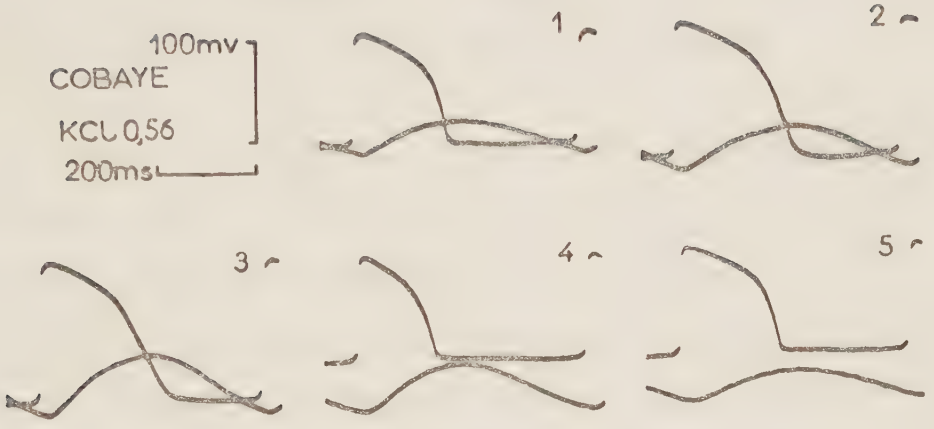
b) Contraction et PA ventriculaire:

L'étude de l'action de plusieurs milieux de concentrations variées en potassium a été entreprise. Ces milieux provoquent tous des modifications dont l'importance est d'autant plus grande que la concentration en potassium extracellulaire est plus faible; c'est la raison pour laquelle nous décrirons uniquement les effets d'un milieu contenant seulement le dixième de la concentration extracellulaire en potassium.

Les figures 14 et 15 résument les résultats obtenus respectivement sur les ventricules de Rat et de Cobaye.

Sous l'action du milieu hypopotassique le PA de Cobaye s'allonge en durée et augmente en amplitude, cette augmentation intéresse la polarisation diastolique (hyperpolarisation) et l'inversion de potentiel. Le tracé 3 de la figure 14 montre que la phase terminale de la repolarisation se ralentit et que l'amplitude de la contraction croît. Lors du retour aux conditions initiales (tracé 4, 10 secondes plus tard), l'amplitude du PA et sa durée se raccourcissent au point de devenir inférieures à celles du tracé de référence (tracé 1) bien que l'effet inotrope positif n'ait pas encore disparu.

.../...



- Figure I4 -

Effets d'un milieu appauvri en chlorure de potassium (0,56mM/L) sur le PA et la contraction ventriculaires de Cobaye.

En I: témoin;

en 2 et 3: effets du milieu anormal après 25s et I mn de perfusion;

en 4 et 5: retour aux conditions normales après IO s et I mn.

Sur le ventricule de Rat (figure 15), les phénomènes sont analogues à ceux observés chez le Cobaye, compte tenu de la morphologie différente du PA. Sous l'action du milieu hypopotassique, le PA grandit et s'allonge. La contraction grandit également (car il s'agit ici d'une seconde alternance du milieu anormal). Lors du retour au milieu normal et avant que l'effet tonicardiaque n'ait disparu, on observe une phase de dépression transitoire du plateau (tracé 4) équivalente à la phase de raccourcissement du PA observée chez le Cobaye.

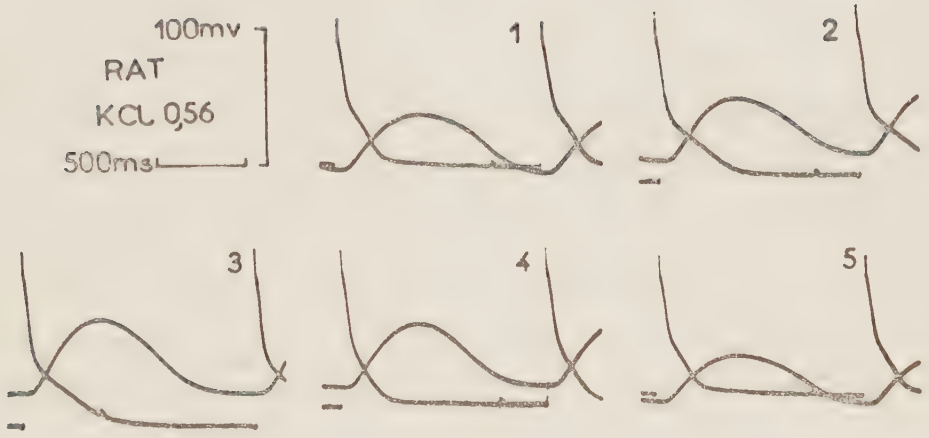
En résumé, les milieux hypopotassiques provoquent sur les ventricules de Rat et de Cobaye :

- une augmentation de l'amplitude de la contraction.
- une augmentation de la durée de la réponse électrique et une augmentation du potentiel diastolique; ce dernier effet n'est pas en accord avec les résultats de BURGEN et TERROUX (1953) obtenus sur l'oreillette (ces auteurs n'observent pas d'hyperpolarisation notable), il est par contre, en accord avec les résultats de GETTES, SURAWICZ et SHIUE (1962) obtenus sur le coeur de Lapin.

Cependant, ces milieux agissent différemment selon les espèces étudiées:

- l'effet inotrope positif est toujours plus marqué sur le ventricule de Cobaye et n'apparaît d'ailleurs qu'après plusieurs alternances sur celui de Rat.
- l'allongement de la réponse électrique qui intéresse surtout le plateau est plus marqué chez le Rat.

../...



- Figure I5 -

Effets d'un milieu appauvri en chlorure de potassium (0,56mM/l) surle PA et la contraction ventriculaires de Rat.

En I: témoin;

en 2 et 3: effets du milieu anormal après IO s et I mn de perfusion;

en 4 et 5: retour aux conditions normales après 5 s et I mn.

2°) Action des milieux enrichis en ions potassium :

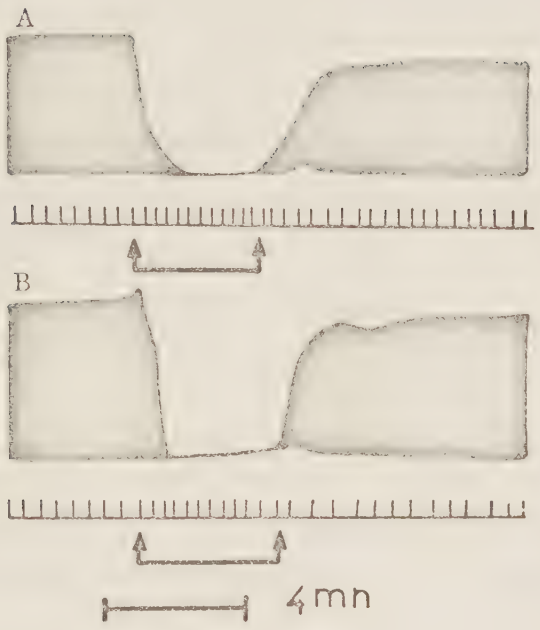
a) Contraction et débit coronaire :

La figure 16 donne un exemple d'action d'un milieu enrichi en potassium (14 mM/l de chlorure de potassium au lieu de 5,6 mM/l dans le milieu normal) sur le ventricule de Cobaye (tracé A) et sur celui de Rat (tracé B). Les flèches verticales délimitent le temps d'action du milieu anormal. Ce milieu hyperpotassique provoque très rapidement (30 secondes environ après le début de la perfusion) un arrêt de l'activité mécanique des deux préparations. Il est à noter qu'avant l'arrêt de la contraction ventriculaire du Rat, celle-ci est initialement renforcée pendant un temps très court. De plus, tant que dure la perfusion en milieu anormal, un léger effet tonotrope positif se manifeste sur le ventricule de Rat, et non, sur celui de Cobaye. On remarque également que le ventricule de Rat arrête brusquement de se contracter.

Le retour auxconditions normales permet la reprise instantanée des battements cardiaques, cette reprise ne conduit toutefois qu'à une récupération incomplète. Celle-ci est plus satisfaisante chez le Rat et s'accompagne d'un accroissement progressif de l'amplitude de la contraction tandis que chez le Cobaye, cette amplitude se stabilise très rapidement à un niveau nettement inférieur au niveau initial.

Ainsi, il apparaît que le milieu hyperpotassique est plus toxique pour le ventricule de Cobaye que pour celui de Rat car la récupération est bien meilleure chez ce dernier animal.

../...



- Figure I6 -

Effets comparés d'un milieu hyperpotassique (I4mM/l de chlorure de potassium) sur le mécanogramme et le débit coronaire des ventricules de Cobaye (tracés A) et de Rat (tracés B).

b) Contraction et PA ventriculaire :

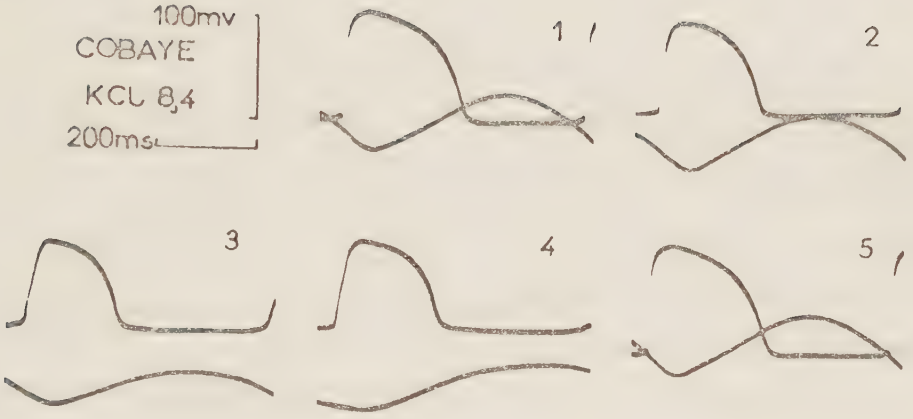
Comme dans le cas des milieux appauvris en ions potassium, l'étude de l'action de plusieurs milieux enrichis en ces ions a été entreprise. Nous ne présentons ici que les tracés correspondants à l'action de deux milieux hyperpotassiques : l'un contient le double de la concentration normale en chlorure de potassium, soit 11,2 mM/l; l'autre en contient 8,4 mM/l. Nous avons choisi les tracés correspondant à ces milieux car ils permettent à notre avis d'observer au mieux les différences de sensibilité des ventricules de Rat et de Cobaye sous l'action d'un excès de potassium.

Examinons tout d'abord l'action du milieu contenant 8, 4 mM/l de chlorure de potassium. Les figures 17 et 18 résument les résultats obtenus respectivement sur le ventricule de Cobaye et sur celui de Rat.

Les tracés 2, 3 et 4 de la figure 17 montrent que le milieu hyperpotassique exerce, sur le ventricule de Cobaye, une diminution progressive de l'amplitude de la contraction et une modification immédiate de la réponse électrique élémentaire. Dès les premières secondes, l'amplitude, la durée du PA ainsi que la vitesse de la phase ascendante sont considérablement diminuées; par la suite, cette réponse électrique ne varie plus notablement.

Sur le ventricule de Rat, le même milieu provoque une diminution de la polarisation diastolique associée à une diminution

../...



- Figure I7 -

Effets d'un milieu enrichi en chlorure de potassium (8,4mM/1) sur le PA et la contraction ventriculaires de Cobaye.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après 5 s, I mn et I mn 30 s de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après 35 s .

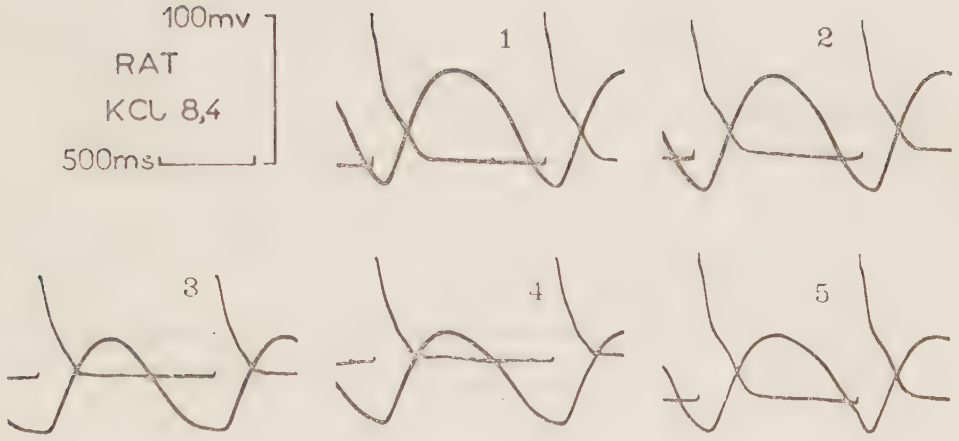
de l'inversion de potentiel (figure 18). Il est à noter que la diminution d'amplitude de la contraction est moins importante que celle observée sur le ventricule de Cobaye placé dans les mêmes conditions.

Lors de l'action d'un milieu plus riche en potassium (11,2Mm/l, figures 19 et 20) les différences observées ci-dessus se manifestent plus nettement.

La figure 19 donne un exemple des résultats obtenus sur le ventricule de Cobaye. Les modifications de l'activité sont considérables : on observe, après 45 secondes de perfusion (tracé 4), un arrêt complet des activités électrique et mécanique. Au début de l'action, les ions potassium en excès provoquent une diminution de la durée et de l'amplitude du PA, diminution d'amplitude associée à une dépolarisation de la fibre ventriculaire. Après l'arrêt des activités électrique et mécanique, le retour aux conditions normales (tracé 5), permet une récupération satisfaisante de l'activité cardiaque. La bonne réversibilité qu'indique la figure est due à la brièveté de l'action du milieu hyperpotassique.

A la différence du ventricule de Cobaye, celui de Rat, perfusé par le même milieu hyperpotassique, conserve son activité plus de 2 minutes après le début de la perfusion (figure 20). Il est intéressant de remarquer que dès le début de la perfusion en milieu anormal (tracé 2), la contraction présente une brève augmentation déjà signalée précédemment. Le PA subit de grandes modifications: le décours sigmoïde de la phase de repolarisation devient linéaire et lui donne une allure triangulaire. On constate également que la vitesse de la phase

../...



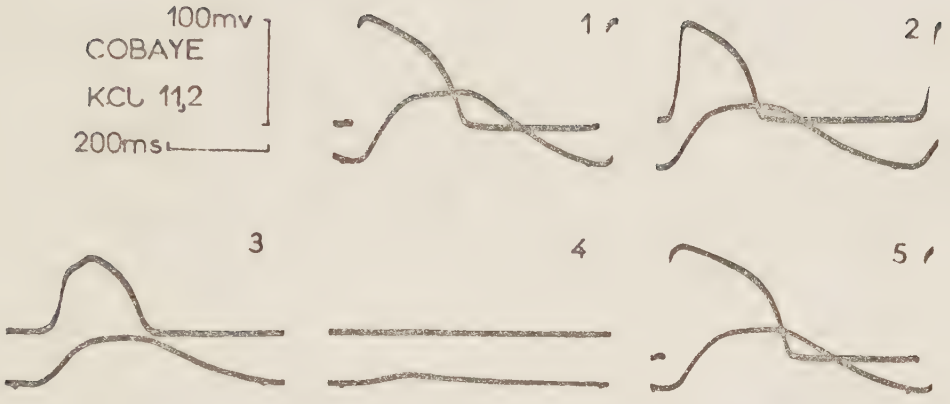
- Figure I8 -

Effets d'un milieu enrichi en chlorure de potassium (8,4mM/l) sur le PA et la contraction ventriculaires de Rat.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après 5 s, 45 s et I mn I0 s de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après 2 mn.



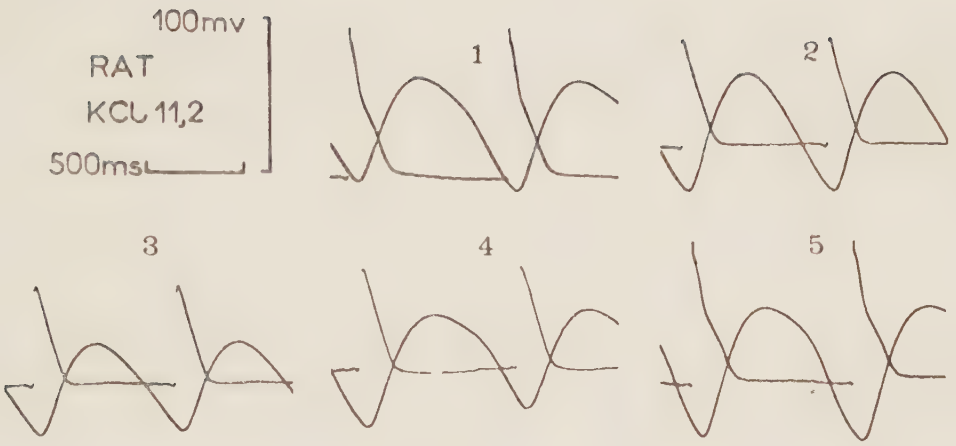
- Figure I9 -

Effets d'un milieu enrichi en chlorure de potassium (II,2mM/1) sur le PA et la contraction ventriculaires de Cobaye.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après 2 s, I0 s et 45 s de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après 35 s.



- Figure 20 -

Effets du milieu enrichi en chlorure de potassium (II,2mM/l) sur le PA et la contraction ventriculaires de Rat .

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après I5 s, 30 s et 2 mn de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après I mn 30 s.

de dépolarisation reste importante à l'inverse de celle du Cobaye qui se ralentit considérablement puis s'annule comme nous l'avons vu.

En résumé, les milieux enrichis en potassium provoquent sur les ventricules de Rat et de Cobaye :

- une dépolarisation de la fibre ventriculaire et une diminution de l'inversion de potentiel.
- une diminution de la force contractile conduisant à un arrêt de celle-ci quand la concentration extracellulaire devient excessive.

Ces milieux agissent suivant des modalités différentes selon l'espèce :

- la contraction du ventricule de Cobaye est fortement déprimée, celle du Rat l'est moins pour un enrichissement modéré du milieu extracellulaire; un effet inotrope positif peut même s'observer chez ce dernier animal.

Discussion :

Les modifications du potentiel diastolique que l'on observe sur les ventricules des espèces considérées semblent en accord avec la théorie ionique des auteurs anglo-saxons (HODGKIN, 1951): la cellule au repos se comportant comme une pile de concentration au potassium.

La variation de la durée du PA paraît en relation avec la polarisation diastolique. En effet, WEIDMANN (1956b)sur le tissu

../...

ventriculaire de Tortue, CORABOEUF et OTSUKA (1956) sur le ventricule isolé de Cobaye, montrent qu'à la dépolarisation produite par un accroissement de la concentration extracellulaire en potassium est associée une diminution corrélative de la durée du PA et inversement.

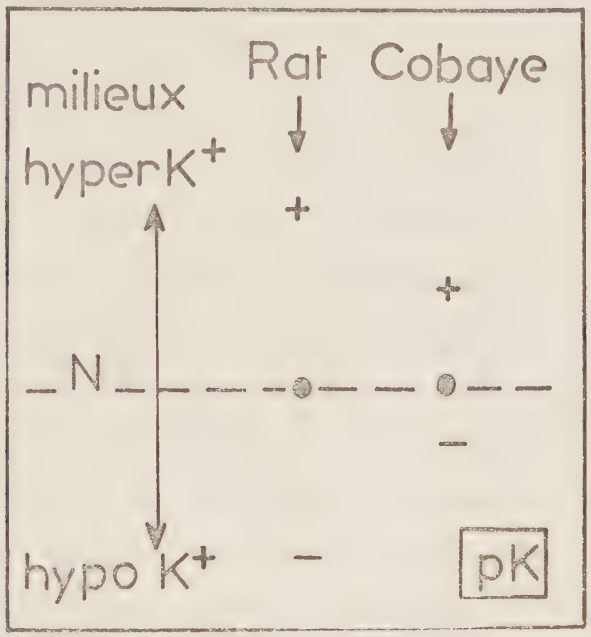
L'augmentation de la force contractile observée en milieu hypopotassique (après plusieurs alternances chez le Rat) et la diminution en milieu hyperpotassique, peuvent être dues à une variation du contenu interne en potassium (HAJDU, 1953): les milieux hyperpotassiques freineraient en effet la sortie du potassium par diminution du gradient de concentration, ils entraîneraient une augmentation de la concentration intracellulaire en cet ion et, de ce fait, une diminution de la force contractile; à l'inverse, les milieux hypopotassiques augmenteraient la sortie du potassium, abaisseraient sa concentration intracellulaire et entraîneraient une augmentation de la contraction. Dans le chapitre précédent (concernant l'action des milieux hyposodiques), nous avions indiqué l'intérêt de considérer comme couplés les mouvements de potassium et de calcium, une sortie du premier se trouvant associée à une entrée du second. Il n'y a pas de raison d'abandonner ici cette hypothèse qui rend compte de certaines observations, sans qu'il soit possible de décider si l'amplitude de la contraction est en définitive réglée par la concentration en potassium ou en calcium à l'intérieur des cellules ou à l'intérieur de certains compartiments cellulaires .

Nous avons vu que, dans le détail, les ventricules de Rat et de Cobaye répondent différemment à l'action des ions potassium. Les différences observées pourraient s'expliquer en faisant appel à l'hypothèse de CARMELIET (1960) selon laquelle les milieux hyperpotassiques

../...

perméabiliseraient la membrane à eux-mêmes. Il convient d'admettre que les milieux hypopotassiques diminuent cette même perméabilité et de faire l'hypothèse supplémentaire que ce double effet est plus marqué chez le Rat que chez le Cobaye.

Dans ces conditions, le schéma ci-dessous illustre ces différences de perméabilité.



On peut admettre que les milieux hypopotassiques, en ne diminuant que faiblement la perméabilité potassique chez le Cobaye, ne s'opposeront pas à une fuite accrue de cet ion sous l'effet d'un gradient de concentration augmenté (concentration intracellulaire abaissée). Chez le Rat, au contraire, la forte diminution de perméabilité peut annuler, voire inverser, les effets de l'augmentation du gradient.

Chez le Cobaye, les milieux hypopotassiques seront donc nettement cardiotoniques. Ils le seront faiblement ou seront même cardiodépresseurs chez le Rat.

Les milieux hyperpotassiques provoqueraient une sortie plus faible de potassium chez le Cobaye par suite de la diminution du gradient de concentration . Chez le Rat l'importante augmentation simultanée de perméabilité tend à annuler cette diminution (peu d'effet cardiodépresseur), voire à imposer une fuite potassique accrue à la cellule (effet inotrope positif).

L'examen des figures 19 et 20 laisse supposer que l'effet dépolarisant des milieux hyperpotassiques est plus marqué chez le Cobaye que chez le Rat. Ceci pourrait s'expliquer très simplement en envisageant l'hypothèse suivante : le tissu ventriculaire présenterait une certaine perméabilité sodique diastolique en milieu normal. Dans ce cas, en effet, l'augmentation importante de la perméabilité potassique en milieu hyperpotassique chez le Rat rendrait alors moins importante la participation sodique à la détermination du potentiel de membrane. Cependant, l'absence d'hyperpolarisation nette du myocarde ventriculaire sous l'action de l'acétylcholine ne semble pas en faveur de cette dernière hypothèse.

C.- INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EXTRACELLULAIRE EN IONS CALCIUM SUR L'ACTIVITE MECANIQUE, LE DEBIT CORONAIRE ET L'ACTIVITE ELECTRIQUE DES VENTRICULES DE RAT ET DE COBAYE.-

-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons vu au cours de l'historique que les ions calcium en excès raccourcissent la durée du PA et exercent un effet inotrope positif; à faible concentration, ils allongent au contraire la durée du PA, dépolarisent quelque peu la fibre cardiaque et déprimment la contraction.

1°) Action des milieux pauvres en ions calcium :

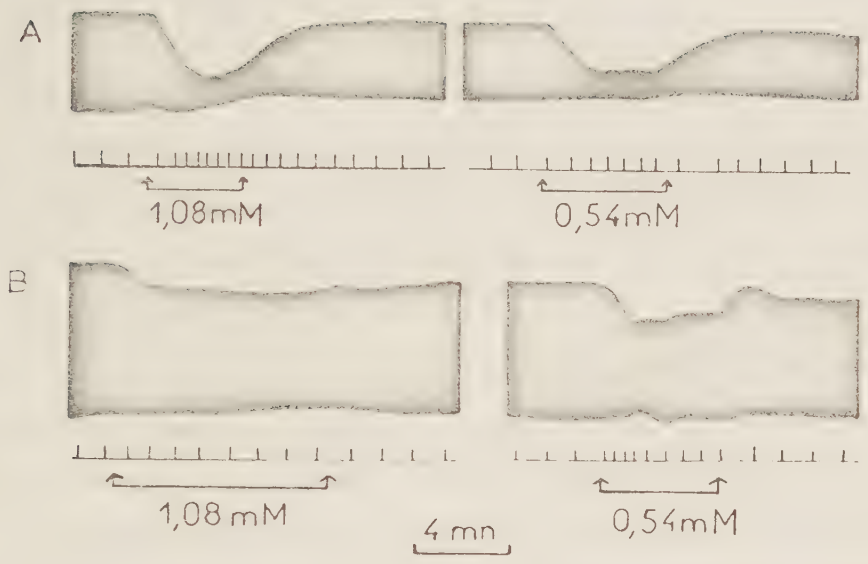
a) Contraction et débit coronaire :

Nous avons fait agir sur nos préparations des milieux contenant respectivement la moitié et le quart de la concentration habituelle en chlorure de calcium, soit 1,08 et 0,54 mM/l.

Nous étudierons l'action de ces milieux sur le mécanogramme apexien et le débit coronaire des deux espèces considérées.

La figure 21 donne un exemple des effets produits par ces milieux appauvris en calcium sur le ventricule de Cobaye (tracé A) et sur celui de Rat (tracé B). On note l'importance de la dépression chez le Cobaye et la faiblesse relative chez le Rat. Le ventricule de cette dépression

../...



- Figure 2I -

Effets comparés de milieux hypocalciques(I,08mM/l et 0,54mM/l de chlorure de calcium) sur la contraction et le débit coronaire des ventricules de Cobaye (tracés A) et de Rat (tracés B).

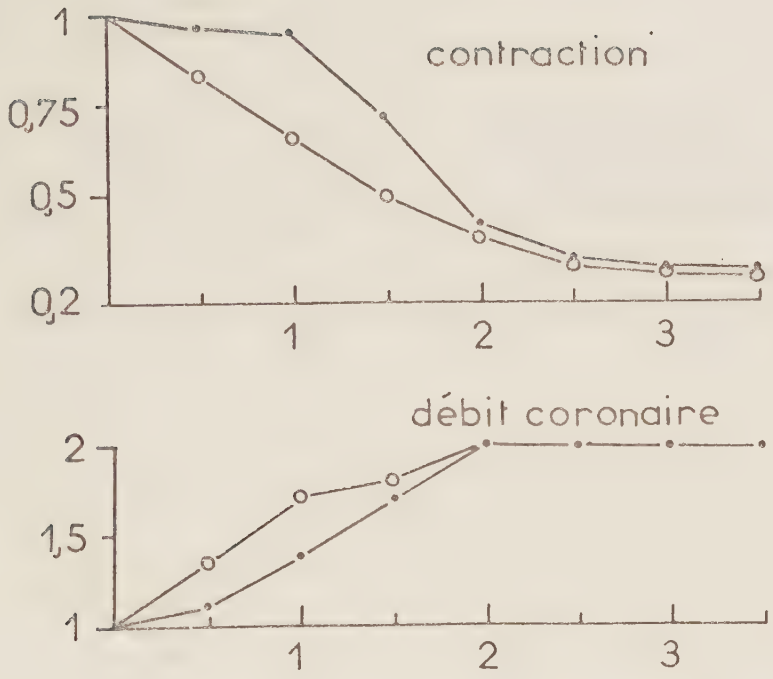
de Cobaye est donc considérablement plus sensible à l'appauvrissement intracellulaire en calcium que celui de Rat. Nous avons tracé les courbes de l'amplitude de la contraction et du débit coronaire en fonction du temps; les valeurs de ces deux paramètres, avant l'action du milieu anormal, étant prises pour unité.

La figure 22 montre que les milieux hypocalciques (1,08 et 0,54 mM/l de chlorure de calcium) conduisent en deux minutes à une baisse de 70% de l'amplitude de la contraction du ventricule de Cobaye et à une augmentation de 90% environ de son débit coronaire.

Chez le Rat (figure 23), ces milieux ne provoquent après 4 minutes d'action, qu'une baisse de 20 à 25% environ de la force contractile. A la diminution de l'amplitude de la contraction est associée une augmentation du débit coronaire d'autant plus grande que la concentration calcique est plus faible et que l'effet cardiodépresseur qui en résulte est plus important.

22 et 23
Les figures/montrent que la variation d'amplitude de la contraction n'est pas une fonction linéaire de la concentration extracellulaire en calcium. En effet, chez les deux espèces, les milieux contenant 1,08 et 0,54 mM/l de chlorure de calcium conduisent, après quelques minutes, à une contraction d'amplitude peu différente. Le milieu contenant seulement 0,54 mM/l de chlorure de calcium provoque chez le Rat, une diminution initiale importante de l'amplitude de la contraction; cette chute temporaire paraît liée, comme nous le verrons ci-dessous, à une modification concomitante de l'activité électrique élémentaire.

../...



- Figure 22 -

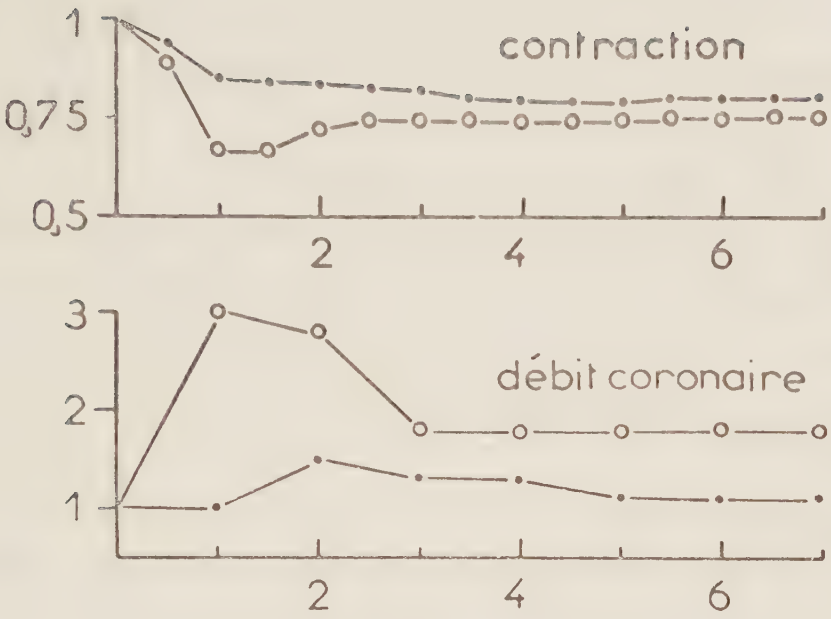
Effets de milieux hypocalciques sur l'amplitude de la contraction et sur le débit coronaire du ventricule de Cobaye.

point-trait: milieu contenant I,08 mM/l de chlorure de calcium;

cercle-trait: milieu contenant 0,54mM/l de chlorure de calcium.

En ordonnées: amplitude de la contraction et débit coronaire en unités arbitraires: I correspond à l'amplitude de la contraction et au débit coronaire immédiatement avant l'action du milieu anormal.

En abscisses: temps en minutes.



- Figure 23 -

Effets de milieux hypocalciques sur l'amplitude de la contraction et sur le débit coronaire du ventricule de Rat.

point-trait: milieu contenant I,08mM/l de chlorure de calcium;

cercle-trait: milieu contenant 0,54mM/l de chlorure de calcium.

En ordonnées: amplitude de la contraction en unités arbitraires: I correspond à l'amplitude et au débit coronaire immédiatement avant l'action du milieu anormal.

En abscisses : temps en minutes.

b) Contraction et PA ventriculaire :

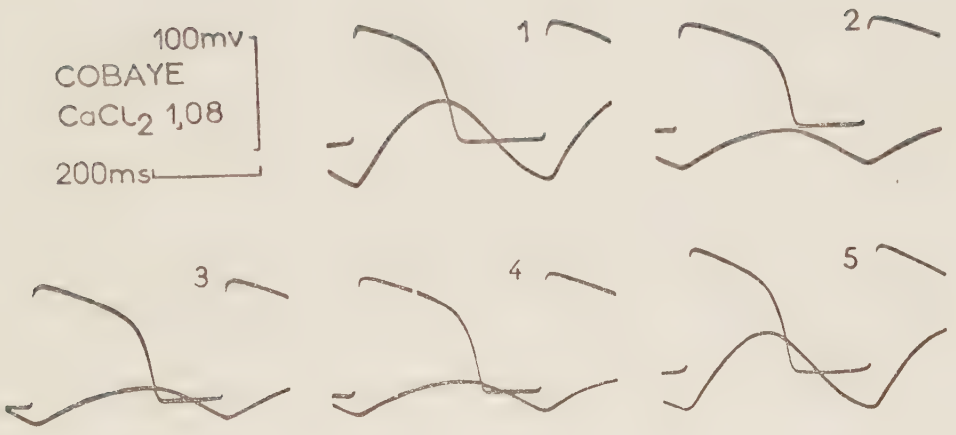
La figure 24 montre sur le ventricule de Cobaye les effets d'un milieu contenant 50% de la concentration habituelle en calcium. L'important effet cardiodépresseur dû au milieu hypocalcique, croît au fur et à mesure que la perfusion se poursuit (tracés 2, 3 et 4). On observe simultanément une augmentation de la durée de la réponse électrique.

Sur le ventricule de Rat (figure 25), le milieu hypocalcique exerce un effet cardiodépresseur modéré; le PA est également peu modifié mise à part une très légère augmentation de l'amplitude du plateau; une dépolarisation modérée apparaît, comme d'ailleurs dans certains cas chez le Cobaye.

Les effets ci-dessus sont beaucoup plus nets en milieu plus appauvris en calcium (0,54 mM/l). Ce milieu exerce chez le Cobaye (figure 26) une forte action cardiodépressive et provoque un allongement considérable de la réponse électrique et une diminution de son amplitude (tracés 2, 3 et 4). La réversibilité est satisfaisante (tracé 5).

La figure 27 montre l'action du même milieu (0,54 mM/l) sur le ventricule de Rat lors d'une première alternance. Dès le début de la perfusion, on observe un fort effet inotrope négatif sans modification nette de la réponse électrique (tracé 2). Cet effet cardiodépresseur s'accentue transitoirement (tracé 3) et s'accompagne alors dun raccourcissement également transitoire du plateau du PA (minimum initial de la courbe de la figure 23). La durée de la réponse

../...



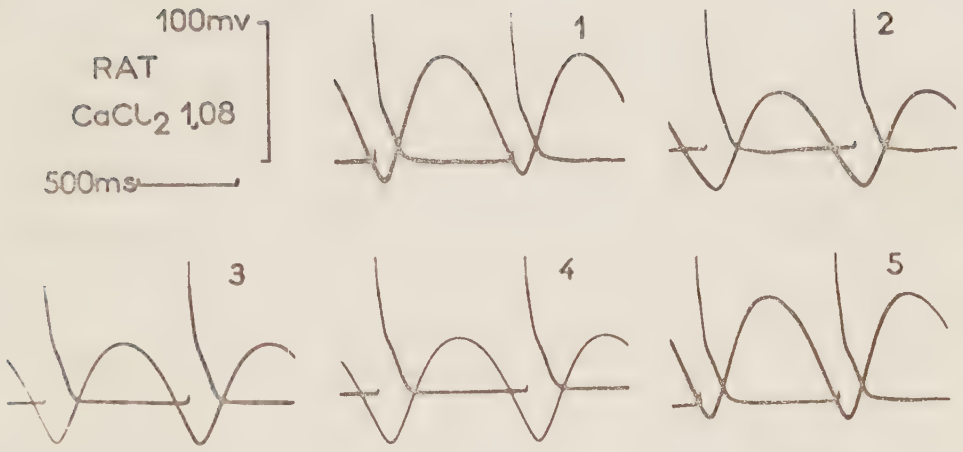
- Figure 24 -

Effets du milieu hypocalcique (I,08mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction ventriculaires de Cobaye.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4; effets du milieu anormal après 40 s, I mn 20 s et 3 mn IO s de perfusion;

en 5: retour aux conditions initiales après I mn.



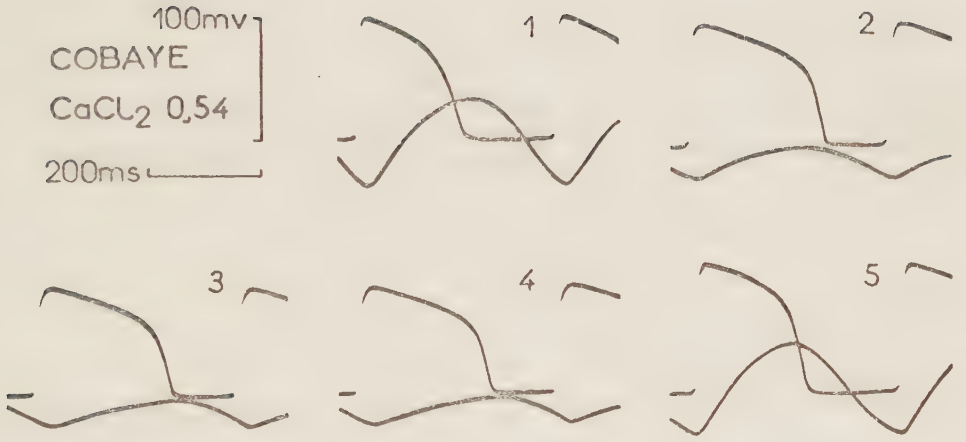
- Figure 25 -

Effets du milieu hypocalcique (I,08mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction ventriculaires de Rat.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après IO s, 3 mn IO s et 4 mn de perfusion;

en 5; retour aux conditions normales après 50 s.



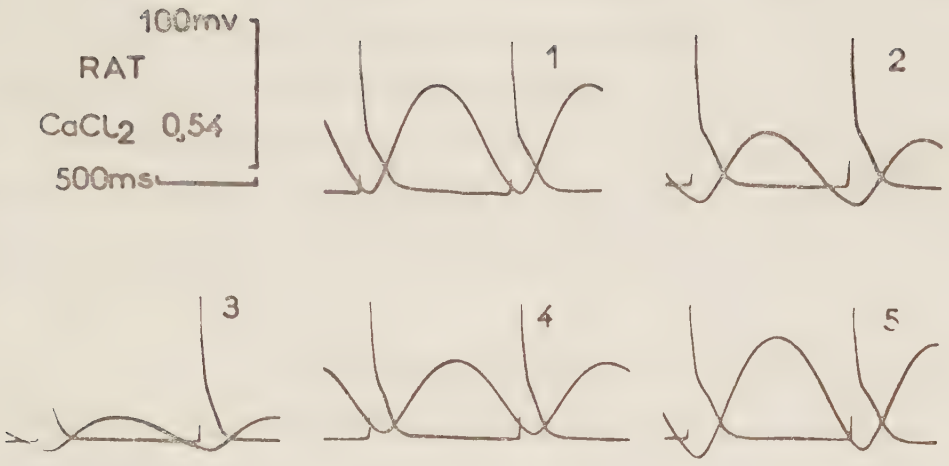
- Figure 26 -

Effetsd'un milieu hypocalcique (0,54mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction ventriculaires de Cobaye.

En I: témoin;

en 2,3 et 4: effets du milieu anormal après 25 s, I mn 30 s et 3 mn de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après 50 s.



- Figure 27 -

Effets d'un milieu hypocalcique (0,54mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction ventriculaires de Rat.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après 5 s, I5 s et 3 mn de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après 30 s.

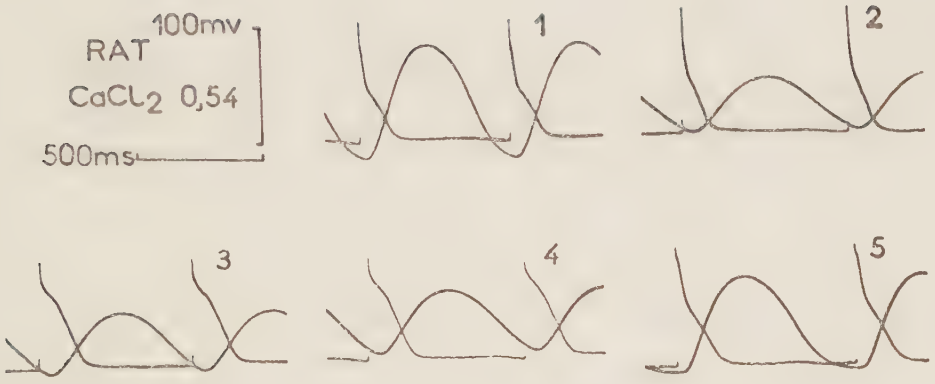
électrique augmente ultérieurement (tracé 4) tout en restant inférieure à la normale. Le retour aux conditions normales (tracé 5) s'accompagne d'une réversibilité satisfaisante de l'activité cardiaque.

La figure 28 correspond à une seconde alternance du milieu hypocalcique (0,54 mM/l) sur la même préparation que dans le cas de la figure précédente. La contraction est déprimée comme précédemment mais on n'observe plus l'existence d'un minimum initial nettement marqué. La réponse électrique évolue différemment: après un léger raccourcissement initial (tracé 2), on observe un allongement associé à une élévation marquée du plateau du PA (tracé 3) qui persiste pendant toute la durée de la perfusion.

Les figures suivantes concernent les effets d'un milieu dépourvu de calcium. Chez le Cobaye (figure 29), un tel milieu provoque initialement un allongement de la réponse électrique associé à une diminution de l'amplitude de la contraction (tracé 2) puis, le PA se raccourcit et diminue considérablement d'amplitude: phénomènes associés à une importante dépolarisation, particulièrement visible sur le tracé 5 où la réponse électrique a pratiquement disparu. Ainsi, le milieu sans calcium provoque en quelques minutes chez le Cobaye, la disparition de la contraction et une annulation de la réponse électrique. Lors du retour aux conditions normales (non indiqué sur la figure), nous avons toujours observé le développement d'une contracture accompagnée d'une annulation quasi totale de la polarisation diastolique.

La figure 30 donne un exemple de l'effet du milieu dépourvu de calcium sur le ventricule de Rat. On observe, comme sur le ventricule de Cobaye, mais cependant après un temps plus long, un

../...



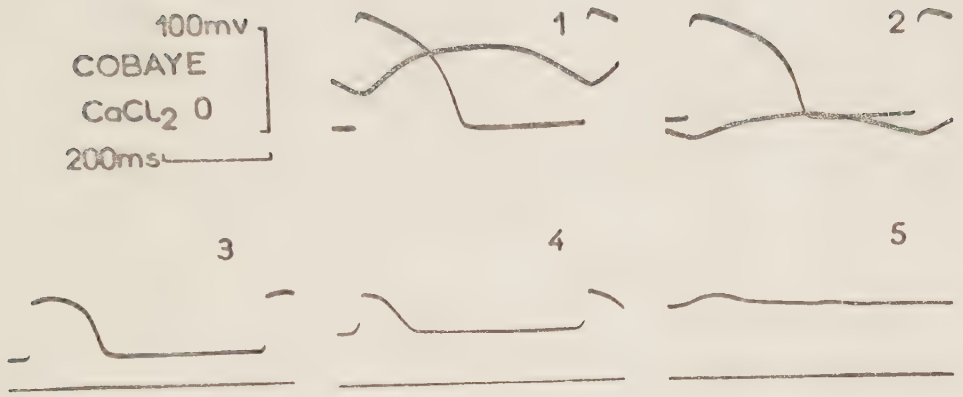
- Figure 28 -

Effets du milieu hypocalcique (0,54mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction ventriculaires de Rat ayant été préalablement soumis à ce milieu anormal (seconde alternance).

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après I5 s, 3 mn et 4 mn de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après 2 mn.

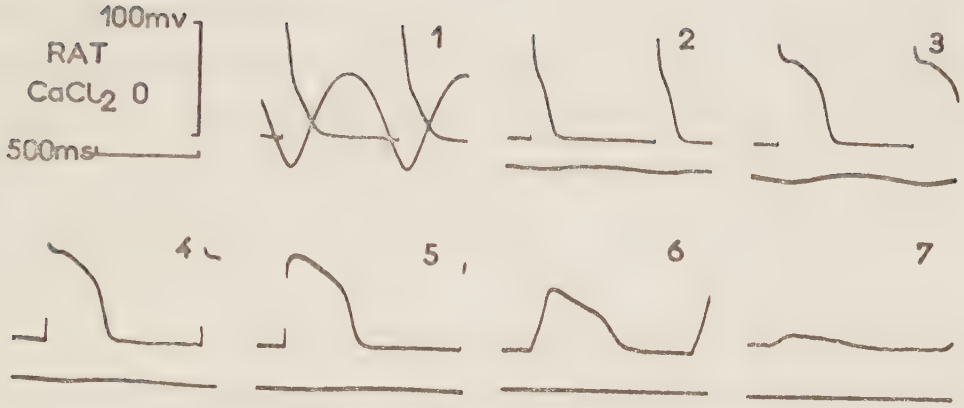


- Figure 29 -

Effets d'un milieu sans calcium sur le PA et la contraction ventriculaires de Cobaye.

En I; témoin;

en 2, 3, 4 et 5: effets du milieu anormal après 25 s, I mn 50 s, 3 mn I5 s, 4 mn de perfusion.



- Figure 30 -

Effets d'un milieu sans calcium sur le PA et la contraction ventriculaires de Rat.

En I; témoin;

en 2, 3, 4, 5, 6 et 7: effets du milieu anormal après 20 s, 45 s, I mn 45 s, 2 mn25 s, 4 mn IO s et 6 mn de perfusion.

arrêt de l'activité mécanique et une disparition presque totale de l'activité électrique. Initialement (tracé 2), s'observe un arrêt presque complet de l'activité mécanique associé à un raccourcissement du PA et à une diminution de son amplitude tandis que le plateau s'élève. L'amplitude de la contraction croît ensuite quelque peu pendant quelques secondes (tracé 3) alors que la réponse électrique s'allonge et que se produit une élévation considérable de l'amplitude du plateau. Le PA présente alors un décours semblable à celui du Cobaye. Ultérieurement (tracé 6), l'allongement de la durée du PA se poursuit mais son amplitude diminue fortement. Le ralentissement de plus en plus marqué de la vitesse de dépolarisation conduit alors, comme chez le Cobaye, à la disparition de toute activité propagée.

Nos résultats diffèrent de ceux d'autres auteurs (HOFFMAN et SUCKLING, 1956 , CORABOEUF et GARNIER, 1960) en ce qu'ils mettent en évidence chez le Cobaye un raccourcissement de la réponse électrique en milieu sans calcium alors qu'on admet d'ordinaire que la privation de cations divalents entraîne un allongement considérable du PA. La différence de résultats peut être due au fait que dans nos expériences, le magnésium est conservé dans le liquide physiologique alors qu'il est supprimé par les auteurs précités. On peut donc penser que le magnésium est responsable du raccourcissement de la réponse électrique ventriculaire en absence de calcium. Nous avons vérifié que l'absence de calcium et de magnésium conduisait chez le Cobaye, comme chez le Rat, à des allongements considérables de la réponse électrique ventriculaire semblables à ceux observés par HOFFMAN et SUCKLING ou par CORABOEUF et GARNIER.

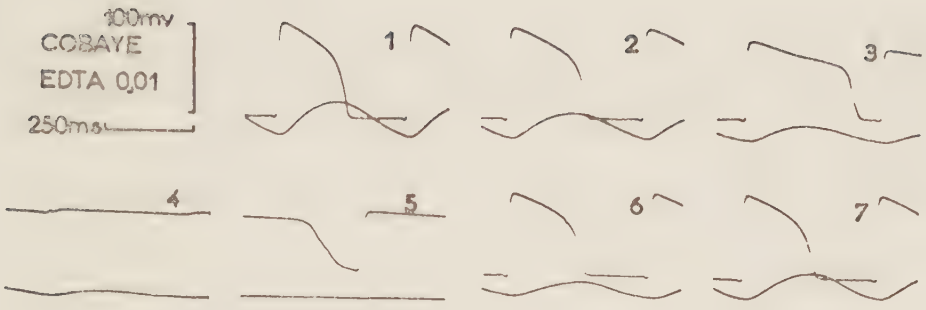
../...

Sachant la difficulté qu'il y a à supprimer entièrement le calcium et le magnésium du fait de réserves cellulaires importantes, nous avons fait agir sur les ventricules de Rat et de Cobaye l'acide éthylène diamine tétraacétique (E.D.T.A.) par une injection au niveau de l'aorte.

Sur le ventricule de Cobaye, l'injection d'E.D.T.A. (1 ml à la concentration de 0,1 mM/l) provoque très rapidement (figure 31, tracé 3) un allongement considérable de la durée du PA associé à une diminution de l'amplitude de la contraction. 10 secondes après l'injection (tracé 4) le plateau du PA se maintient au niveau du potentiel zéro, ce que nous avons vérifié dans d'autres expériences en ressortant la microélectrode de la cellule. Lors de cette annulation de la polarisation, la contraction disparaît totalement. Le retour aux conditions initiales par dilution progressive de l'E.D.T.A. permet l'apparition de repolarisations transitoires. Le retour aux phénomènes électrique et mécanique normaux est obtenu 40 secondes environ après le début de l'injection (tracé 7).

L'injection d'E.D.T.A. chez le Rat (figure 32) provoque un arrêt de l'activité mécanique et un "blocage" du plateau au niveau du potentiel zéro. La réversibilité des phénomènes électrique et mécanique est obtenue 40 à 45 secondes après le début de l'injection. L'absence temporaire de calcium et de magnésium conduit donc chez le Rat comme chez le Cobaye aux mêmes phénomènes; seules les phases intermédiaires sont différentes. En effet, l'allongement de la durée de la réponse électrique et son blocage au niveau zéro s'accompagnent nécessairement d'une élévation d'amplitude du plateau chez le Rat et d'un

../...

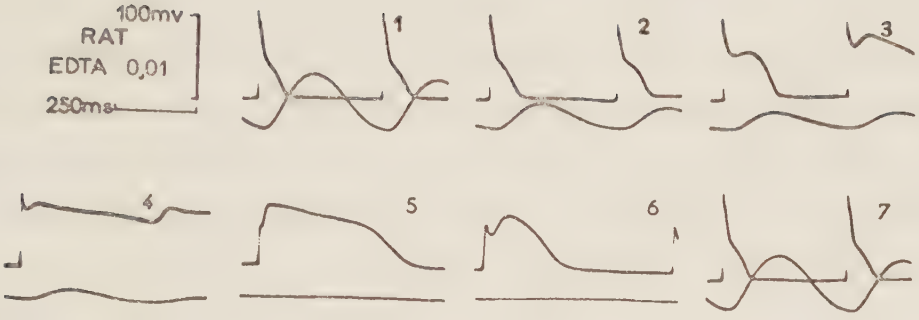


- Figure 3I -

Action de l'E.D.T.A. (injection de Iml à la concentration de 0,0ImM/l) sur le PA et la contraction du ventricule de Cobaye.

En I: témoin;

en 2, 3, 4, 5, 6 et 7: évolution des phénomènes 3 s, 5 s, IO s, I5 s, 30 s et 40 s après l'injection.



- Figure 32 -

Action de l'E.D.T.A. (injection de Iml à la concentration de 0,0ImM/l) sur le PA et la contraction du ventricule de Rat.

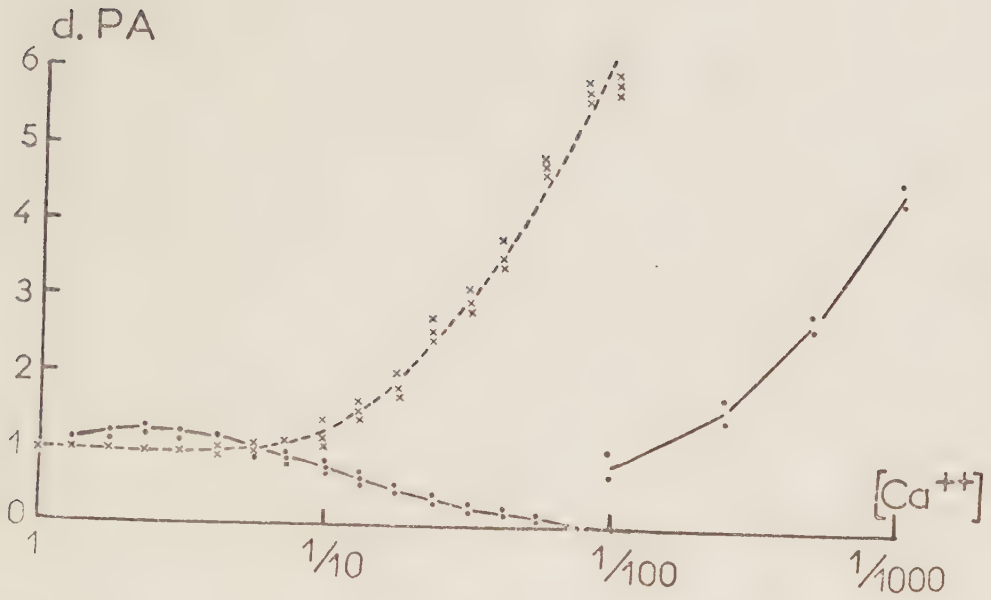
En I: témoin;

en 2, 3, 4, 5, 6 et 7: évolution des phénomènes 3 s, 5 s, I0 s, I5 s, 30 s et 45 s après l'injection.

abaissement de cette amplitude chez le Cobaye, puisque l'on part d'un niveau inférieur dans le premier cas et supérieur dans le second.

La comparaison des effets produits par les milieux sans calcium et par ceux sans calcium ni magnésium nous conduit à admettre que les ions magnésium produisent une diminution importante de la durée des PA ventriculaires de Rat et de Cobaye. Ceci nous a conduits à réétudier les effets des milieux hypocalciques sur la durée du PA de Rat et de Cobaye en absence de magnésium. L'expérience consiste tout d'abord à perfuser le coeur par un milieu privé de magnésium et contenant la concentration normale en calcium; puis nous appauvrissons le liquide de perfusion en calcium, toutes les deux minutes, par dilutions successives avec un milieu privé de calcium et de magnésium. La durée du PA ventriculaire est toujours mesurée après 2 minutes d'action de chaque milieu (cette mesure est faite au niveau du potentiel diastolique entre le point de départ de la phase ascendante et la tangente à la partie terminale de la repolarisation). La figure 33 montre les résultats obtenus chez 3 Rats et 5 Cobayes, chaque expérience correspondant à l'étude de la même fibre. Les milieux de concentrations moyennes en calcium (entre 80% et 20% de la concentration normale) produisent un léger raccourcissement du PA chez le Rat et un allongement chez le Cobaye; les milieux de faibles concentrations (entre 20 et 1%), un allongement de plus en plus marqué chez le Rat, un raccourcissement chez le Cobaye qui conduit pour les concentrations les plus faibles à la disparition de la réponse. Toutefois, l'absence totale de calcium chez ce dernier animal donne une réponse très durable; l'addition de traces de calcium à un tel milieu suffit à raccourcir le PA. Lorsque le PA ventriculaire est raccour ici

../...

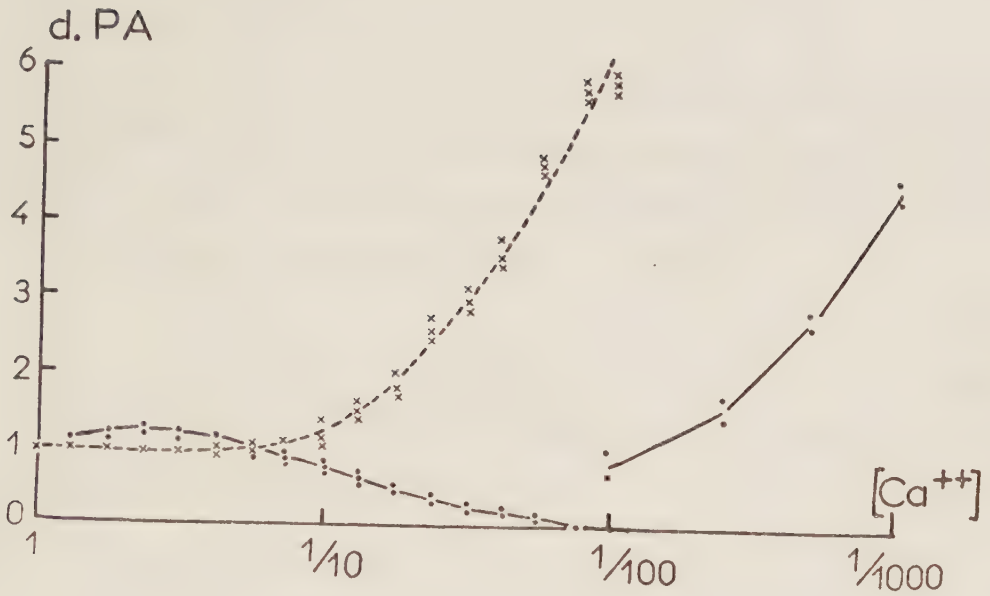


- Figure 33 -

Courbes traduisant les variations de la durée des PA ventriculaires de Rat (croix-trait) et de Cobaye (point-trait) en fonction de la concentration extracellulaire en calcium.

En ordonnées: durée du PA en unités arbitraires (l'unité correspond à la durée normale).La durée du PA est mesurée au niveau du potentiel diastolique entre la phase ascendante et la tangente à la partie terminale de la repolarisation.

En abscisses: concentration en chlorure de calcium dans le milieu de perfusion, exprimée en mM/l.



- Figure 33 -

Courbes traduisant les variations de la durée des PA ventriculaires de Rat (croix-trait) et de Cobaye (point-trait) en fonction de la concentration extracellulaire en calcium.

En ordonnées: durée du PA en unités arbitraires (l'unité correspond à la durée normale).La durée du PA est mesurée au niveau du potentiel diastolique entre la phase ascendante et la tangente à la partie terminale de la repolarisation.

En abscisses: concentration en chlorure de calcium dans le milieu de perfusion, exprimée en mM/l.

par appauvrissement en calcium, il ne peut plus s'allonger par suppression totale de cet ion. Le raccourcissement est en effet suivi d'une dépolarisation importante et irréversible. Cette dépolarisation est beaucoup moins sévère chez le Rat.

Ces derniers résultats montrent un nouvel aspect des différences de fonctionnement cardiaque entre les deux expèces considérées et mettent en évidence l'influence de doses infimes de calcium sur l'activité électrique du coeur de Cobaye.

En résumé, les milieux hypocalciques, les milieux privés de calcium et les milieux sans calcium et sans magnésium exercent les effets suivants :

- L'appauvrissement extracellulaire en calcium déprime la contraction, augmente le débit coronaire, diminue l'amplitude du potentiel diastolique et celle de l'inversion du potentiel.

- Les milieux privés de calcium raccourcissent considérablement la durée de la réponse électrique et annulent la contraction.

- Les milieux privés de calcium et de magnésium allongent la durée de la réponse électrique.

Dans le détail, des différences de sensibilité aux milieux appauvris en calcium se manifestent:

- L'effet cardiodépresseur est en effet moins important chez le Rat.

- Le premier effet d'un milieu hypocalcique (0,54 mM/l) consiste, sur le ventricule de Rat, en une brève période de raccourcissement de la

../...

durée du PA suivie d'une élévation du plateau puis de son allongement; au contraire, chez le Cobaye, l'allongement est immédiat.

- Sous l'action de l'E.D.T.A., le plateau du PA de Cobaye baisse d'amplitude au fur et à mesure qu'il s'allonge tandis qu'il s'élève chez le Rat. Cette différence peut s'expliquer par le fait que le plateau se stabilise finalement au niveau du potentiel zéro et qu'il part d'un niveau supérieur chez le Cobaye et inférieur chez le Rat.

Un fait nouveau se dégage de nos résultats : un milieu sans calcium, mais dont le magnésium est conservé, provoque, après des délais variables, une diminution considérable de la durée et de l'amplitude de la réponse électrique (Cobaye) ou un allongement nettement moindre que celui obtenu en absence des deux ions (Rat). A cet effet se superpose une importante dépolarisation.

2°) Action des milieux enrichis en ions calcium :

Nous avons fait agir sur les ventricules de Rat et de Cobaye des milieux contenant respectivement le double et le quadruple de la concentration habituelle en chlorure de calcium du milieu physiologique soit 4,32 mM/l et 8,64 mM/l. Puis nous avons fait agir, en injection, un milieu contenant 10 fois plus de calcium soit 21,6 mM/l.

Dans le cas du milieu contenant 4,32 mM/l de chlorure de calcium, nous avons diminué de moitié la concentration du phosphate monosodique et du bicarbonate de sodium afin d'éviter la

../...

précipitation du calcium; pour les milieux contenant 8,64 mM/l, nous en avons seulement conservé le quart.

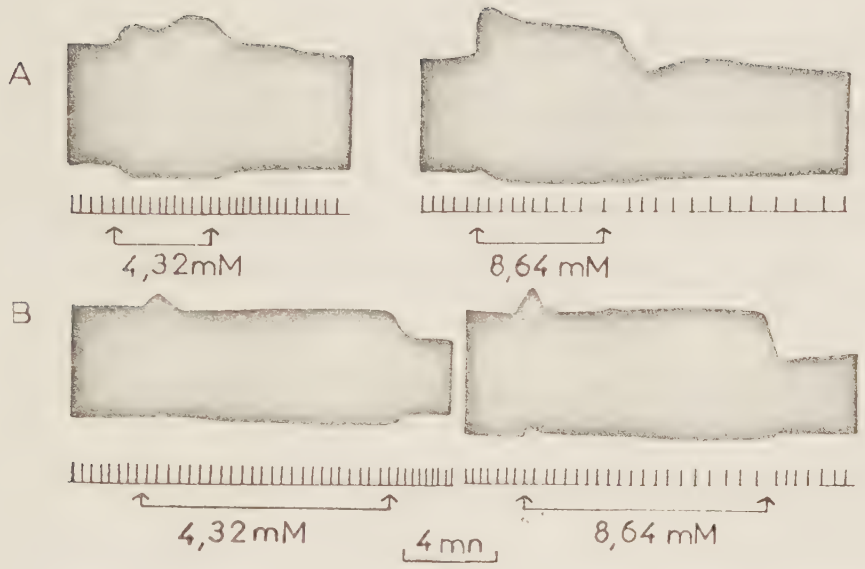
a) Contraction et débit coronaire :

La figure 34 résume l'action d'un milieu enrichi en calcium sur les ventricules de Cobaye (tracés A) et de Rat (tracés B). Les enregistrements de gauche correspondent à l'action des milieux contenant 4,32 mM/l de chlorure de calcium et ceux de droite à celle des milieux contenant 8,64 mM/l.

Sur le coeur de Cobaye, la solution hypercalcique (4,32 mM/l) provoque un effet tonicardiaque durable, ici diphasique, associé à une augmentation du débit coronaire. La solution contenant 8,64 mM/l de chlorure de calcium provoque une augmentation initiale importante de l'amplitude de la contraction qui décroît ensuite progressivement. Le débit coronaire augmente au début de l'action puis diminue. Le retour à la solution de concentration normale en calcium provoque une baisse progressive et importante de l'amplitude de la contraction; le débit coronaire reprend sa valeur initiale après l'action du milieu contenant 4,32 mM/l de chlorure de calcium, alors qu'il augmente puis diminue après l'action du milieu contenant 8,64 mM/l.

Chez le Rat, ces mêmes milieux provoquent après un bref effet tonicardiaque, un faible effet cardiodépresseur auquel fait suite un très faible effet tonicardiaque durable: augmentation de 2% environ de l'amplitude de la contraction pour le milieu contenant 4,32 mM/l de chlorure de calcium et de 10% pour celui contenant 8,64 mM/l. Le débit coronaire subit assez peu de variations; il diminue

../...



- Figure 34 -

Effets comparés de milieux hypercalciques (4,32mM/l et 8,64mM/lde chlorure de calcium), indiqués par les flèches, sur la contraction et le débit coronaire des ventricules de Cobaye (tracés A) et de Rat (tracés B).

modérément lors de l'action du milieu contenant 8,64 mM/l de chlorure de calcium. Le retour à la solution de concentration normale en ions calcium provoque une chute brutale et définitive de la contraction; le débit coronaire reprend sa valeur initiale pour diminuer ensuite dans le cas du milieu contenant 8,64 mM/l de chlorure de calcium et augmenter dans le cas de celui contenant 4,32 mM/l.

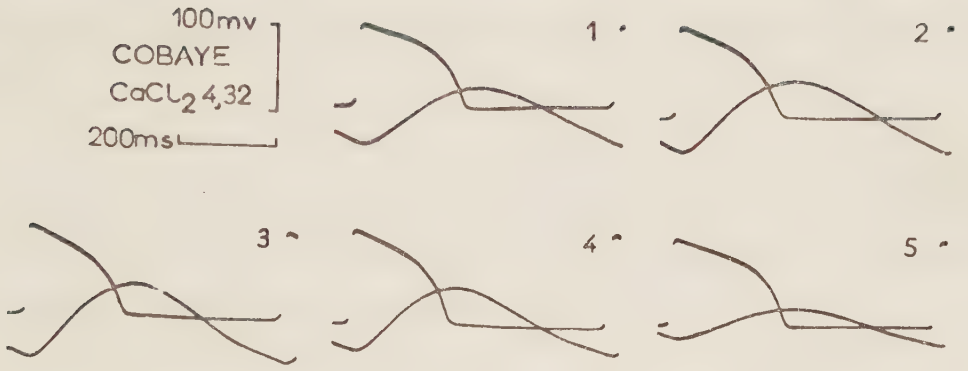
En résumé, la figure 34 met en évidence une différence de sensibilité des myocardes ventriculaires à l'action des milieux hypercalciques: les milieux sont plus tonicardiaques sur le ventricule de Cobaye que sur celui de Rat. Dans les deux cas, un effet toxique ultérieur se manifeste de façon plus marqué chez le Rat.

b) Contraction et PA ventriculaire :

Bien que nous ayions étudié l'action de milieux de concentrations calciques très variées, nous ne décrirons que les effets produits par les milieux contenant 4,32 et 8,64 mM/l de chlorure de calcium ainsi que ceux d'une injection brève d'un milieu contenant 21,6 mM/l.

Le milieu contenant 4,32 mM/l de calcium (figure 35) augmente l'amplitude de la contraction du coeur de Cobaye en même temps qu'il diminue la durée du PA et augmente légèrement son amplitude (cette augmentation affecte essentiellement l'inversion de potentiel). Le retour aux conditions initiales s'accompagne d'une assez bonne réversibilité du phénomène électrique tandisque l'amplitude de la contraction tombe à une valeur inférieure à celle correspondant au milieu normal de départ.

../...



- Figure 35 -

Effets d'un milieu hypercalcique (4,32mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction du ventricule de Cobaye.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après 20 s, I mn et 2 mn I0 s de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après I mn.

Sur le ventricule de Rat (figure 36), on note un accroissement d'amplitude de la réponse mécanique pendant la première minute d'action (tracés 2, 3 et 4) qui tend à disparaître par la suite (tracés 5 et 6). Les modifications du phénomène électrique intéressant le plateau sont concomitantes de celles de l'amplitude de la contraction: plateau plus "bombé" quand la force contractile s'accroît, plus déprimé quand elle diminue. Il est à signaler que, dès le début de la perfusion du ventricule par le milieu hypercalcique, la pointe du PA grandit quelque peu.

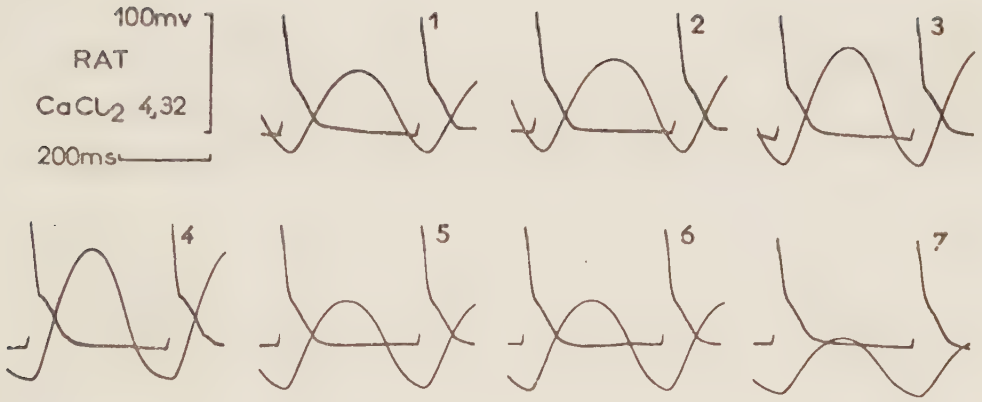
Les effets produits par le milieu contenant 8,64 mM/l de chlorure de calcium sont de même sens mais plus marqués que ceux produits par le milieu précédent.

Chez le Cobaye (figure 37) l'amplitude de la contraction reste accrue pendant toute la durée de perfusion en milieu anormal: corrélativement le phénomène électrique est très modifié: raccourcissement du PA, augmentation de l'inversion de potentiel. Le retour aux conditions physiologiques normales (tracé 5) s'accompagne, après une minute, d'une réversibilité convenable de la réponse électrique mais non de la réponse mécanique.

(figure 38)

Sur le coeur de Rat, les effets ne sont pas notablement différents de ceux observés sous l'action du milieu contenant 4,32 mM/l de chlorure de calcium. La même relation (amplitude du plateau du PA et amplitude de la contraction) peut être observée. Le retour aux conditions normales permet encore d'obtenir la réversibilité du phénomène électrique mais non celle du phénomène mécanique (chute de 50% environ de l'amplitude de la contraction).

../...



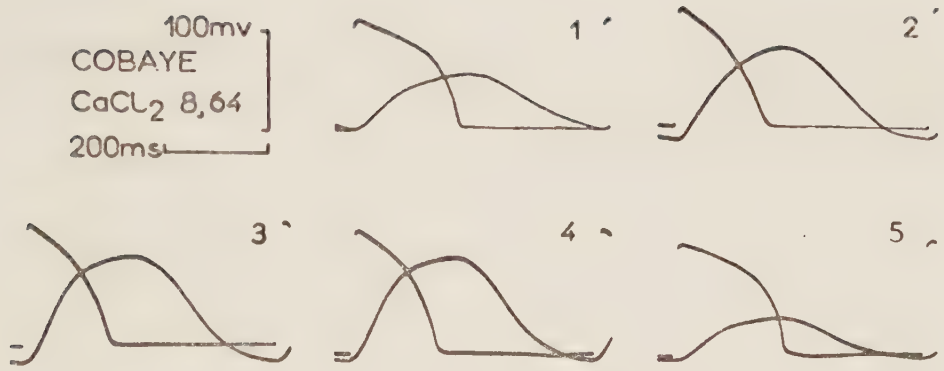
- Figure 36 -

Effets d'un milieu hypercalcique (4,32mM/l de chlorure de calcium) sur le P_A et la contraction du ventricule de Rat.

En I: témoin;

en 2, 3, 4, 5 et 6: effets du milieu anormal après 5 s, I0 s, 30 s, I mn55 s et 2 mn de perfusion;

en 7: retour aux conditions normales après 30 s.



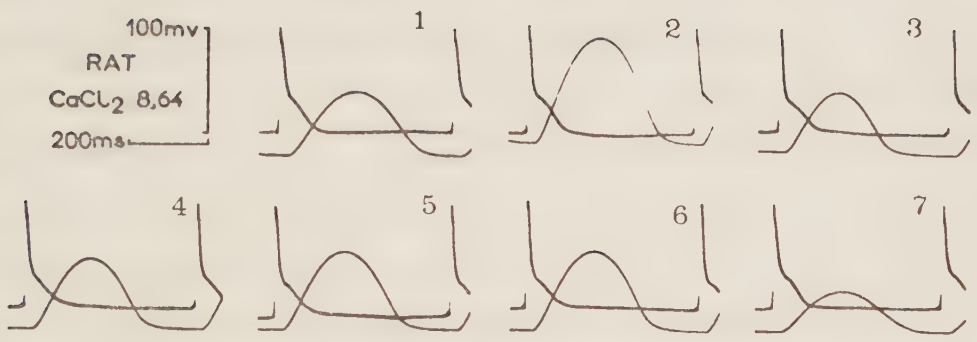
- Figure 37 -

Effets d'un milieu hypercalcique (8,64mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction du ventricule de Cobaye.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après I mn, 4 mn et 8 mn de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après I mn.



- Figure 38 -

Effets du milieu hypercalcique (8,64mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction du ventricule de Rat.

En I; témoin;

en 2, 3, 4, 5 et 6: effets du milieu anormal après IO s, I mn, I mn 25 s, 2 mn IO s et 2 mn 50 s de perfusion;

en 7: retour aux conditions normales après 25 s.

Les figures 39 et 40 montrent l'effet d'injections de faible volume (1 ml) de solution physiologique fortement hypercalcique (21,6 mM/l de chlorure de calcium). Le but de cette expérience est de s'assurer que les modifications de l'activité électrique observées ne concernent pas la polarisation diastolique mais essentiellement l'inversion de potentiel. L'injection d'une dose aussi élevée agit en effet assez vite et pendant un temps assez court pour que n'interfère pas avec le phénomène la dérive éventuelle des appareils d'enregistrement. Il est difficile d'apprécier, à partir des tracés obtenus, la sensibilité du myocarde à la substance injectée chez les deux espèces considérées : les tracés paraissent, en effet, montrer des sensibilités du même ordre chez le Rat et le Cobaye, phénomène dû sans doute au fait que l'injection agit trop brièvement pour que les effets secondaires puissent se développer. On constate dans les deux cas, le maintien du niveau de polarisation diastolique et l'élévation, en quelques secondes, de l'amplitude du potentiel d'action. Il s'agit donc bien d'une augmentation de l'inversion de potentiel sans changement du potentiel diastolique.

En résumé, les milieux hypercalciques exercent un effet inotrope positif chez le Rat et le Cobaye mais cet effet est plus important et sourtout plus durable chez ce dernier animal.

En ce qui concerne l'activité électrique on constate que ces milieux sont sans action sur la polarisation diastolique mais qu'ils augmentent, par contre, l'amplitude de l'inversion de potentiel. Ils raccourcissent la durée du PA, déprimment toujours le plateau du PA de Cobaye et exagèrent, au contraire, l'amplitude de celui de Rat au début de la perfusion, c'est-à-dire pendant la phase tonicardiaque initiale.

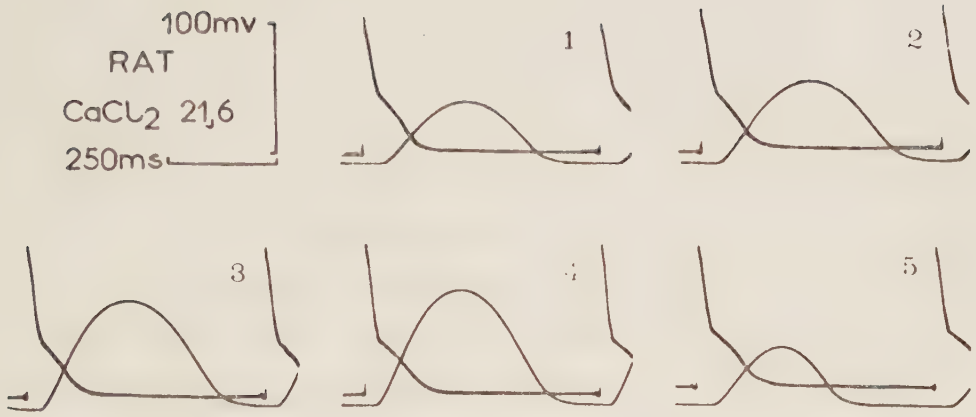
../...

- Figure 39 -

Effets d'une injection dans la circulation coronaire de Iml d'un milieu hypercalcique (2I,6mM/l de chlorure de calcium) sur le PA et la contraction du ventricule de Cobaye.

En I: témoin;

en 2, 3, 4 et 5: évolution des phénomènes 7 s, I5 s, 35 s et 50 s après l'injection.



- Figure 40 -

Effets d'une injection dans la circulation coronaire de Iml d'un milieu hypercalcique (2I,6mM/l de chlorure de calcium sur le PA et la contraction du ventricule de Rat.

En I: témoin;

en 2, 3, 4 et 5: évolution des phénomènes I0 s, I5 s, 35 s et 50 s après l'injection.

Discussion :

Nous avons précédemment exposé les raisons qui nous ont conduit à admettre que la théorie de NIEDERGERKE et LUTTGAU (1957) et celle de HAJDU (1953) ne semblaient ni l'une ni l'autre expliquer l'ensemble des résultats concernant l'action des milieux hyposodiques. L'existence d'une contracture en milieu hyposodique ne peut en effet, s'expliquer que par une entrée calcique (théorie de NIEDERGERKE) puisqu'aucune contracture n'apparaît en absence de cet ion et que l'injection ionophorétique intracellulaire de calcium la provoque dans le muscle squelettique (NIEDERGERKE, 1955). L'apparition d'une dépolarisation tardive serait plutôt en faveur de l'existence d'une fuite potassique (théorie de HAJDU).

Nous avions admis qu'une association de ces deux théories (entrée calcique couplée à une sortie potassique) rendrait mieux compte de l'ensemble des faits expérimentaux.

Dans le cas présent, il paraît logique de reprendre cette même hypothèse afin de vérifier si elle est capable de rendre compte des nouveaux faits observés. L'évolution des phénomènes contractiles seuls ne pose pas de problème particulier. Par contre, l'apparition en milieu hypercalcique d'une augmentation de l'amplitude du PA est d'interprétation plus délicate. Ce phénomène observé en 1955 par WEIDMANN peut s'expliquer par une disponibilité du transporteur de sodium accrue en milieu hypercalcique. Une telle proposition paraît difficilement conciliable avec celle de NIEDERGERKE et LUTTGAU selon laquelle le calcium et le sodium seraient compétitifs pour un même transporteur.

../...

Il semble bien qu'il faille dans ce cas, envisager deux systèmes différents de transporteurs; l'un réservé à la dépolarisation membranaire, l'autre aux phénomènes contractiles.

Signalons que le calcium et le potassium paraissent exercer des effets couplés sur la polarisation membranaire cardiaque. BROOKS et Coll. (1955) ont montré sur le muscle papillaire que le calcium empêche la dépolarisation potassique tandis que le potassium empêcherait la dépolarisation calcique.

Dans le chapitre consacré aux ions sodium, nous avons interprété la moindre sensibilité du myocarde de Rat à ces ions comme étant due à une aptitude supérieure à celle du myocarde de Cobaye à laisser pénétrer le calcium à l'intérieur des fibres dans les conditions ioniques normales. Si l'on admet ainsi que la pénétration calcique systolique et l'éjection ultérieure de cet ion sont proches du maximum en milieu physiologique normal, chez le Rat, on peut concevoir que les milieux hyposodiques comme les milieux hypercalciques n'entraîneront qu'un faible accroissement de la contraction.

Chez le Cobaye, au contraire, (supposé loin de son optimum mécanique dans les conditions normales), un effet fortement inotrope positif peut apparaître en milieu hyposodique ou hypercalcique.

On peut rendre compte du même phénomène en faisant intervenir le couplage calcium-potassium et en supposant la contraction réglée par la teneur intracellulaire en potassium.

.../...

Si l'entrée calcique est normalement importante chez le Rat, la concentration potassique interne doit être assez faible. La contraction sera dans cette nouvelle hypothèse proche de son maximum. L'accroissement du calcium externe, entraînant un nouvel abaissement du potassium interne, ne peut qu'amener la préparation au niveau du plateau de la courbe qui traduit les variations d'amplitude de la contraction en fonction de la concentration potassique intracellulaire (HAJDU, 1953). L'effet inotrope positif est ainsi pratiquement inexistant.

Chez le Cobaye, supposé loin, dans les conditions normales du maximum de contraction, l'effet inotrope positif des milieux hypercalciques peut largement se développer.

Le fait de la faible sensibilité du Rat à l'abaissement calcique externe, s'expliquerait assez bien par l'existence d'une forte perméabilité membranaire à cet ion. Chez le Cobaye, au contraire, cette perméabilité plus faible freinerait notablement l'entrée de calcium dès que la contentration externe est abaissée.

On peut également imaginer que la pente de la courbe contraction-concentration potassique intracellulaire est notablement moindre de part et d'autre du point de fonctionnement normal du Rat (région proche du plateau) que de part et d'autre du point de fonctionnement du Cobaye (partie oblique de la courbe).

En ce qui concerne les phénomènes électriques, les différences observées sur les ventricules de Rat et de Cobaye soumis aux milieux de concentrations variées en calcium sont plus

../...

difficiles à expliquer. Cependant, l'augmentation de l'amplitude de l'inversion de potentiel que l'on observe chez le Rat et le Cobaye en milieu hypercalcique et la diminution de cette amplitude en milieu hypocalcique s'expliquent aisément (HODGKIN, 1951; WEIDMANN, 1955). La quantité de transporteur à sodium disponible est en partie sous la dépendance de la concentration extracellulaire en calcium. Ainsi en milieu hypercalcique, la perméabilitié à l'ion sodium serait plus importante et de ce fait l'amplitude de l'inversion de potentiel serait plus importante. En milieu hypocalcique, cette perméabilité serait plus faible, entraînant une diminution de l'amplitude de l'inversion de potentiel.

L'allongement ou le raccourcissement de la réponse électrique ventriculaire suivant l'espèce considérée, pour un milieu de concentration en calcium déterminée, paraît moins facilement explicable. Nous avons vu que le premier effet, chez le Rat, d'un milieu hypercalcique, consiste en un retard de la repolarisation affectant surtout le plateau du PA; cet effet consiste par contre, chez le Cobaye, en une accélération de la repolarisation. Ces modifications, inverses de la réponse électrique, sont associées, chez les deux espèces considérées, à un renforcement de la contraction.

Il ne paraît pas possible, dans ce domaine précis de mettre en évidence de relation entre le phénomène électrique et le phénomène contractile. Le Rat et le Cobaye présentent d'ailleurs de façon générale une relation de sens inverse entre l'amplitude du plateau du PA et l'amplitude de la contraction. Que l'effet inotrope positif soit dû à l'action de l'adrénaline ou au développement de la potentiation post-stimulative, il correspond chez le Rat à un plateau plus ample et chez le Cobaye à un plateau plus déprimé (GARGOUIL, TRICOCHE, FROMENTY et CORABOEUF, 1958; WALLON, 1960; CORABOEUF, ——→

../...

BRETON, RISPAL, 1964).

Lors de l'action de l'E.D.T.A. nous avons montré que la suppression totale des ions divalents du milieu extracellulaire entraîne un "blocage" du PA correspondant à une polarisation membranaire nulle; ce blocage est, on le sait (HOFFMAN et SUCKLING, 1956; CORABOEUF et GARNIER, 1960), de courte durée en milieu sans calcium et sans magnésium. Il est donc vraisemblable d'admettre que la présence de calcium dans le milieu extracellulaire, à un moment déterminé de la systole, est indispensable au développement de la repolarisation.

D.- INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EXTRACELLULAIRE EN IONS CHLORE SUR LES ACTIVITES MECANIQUE ET ELECTRIQUE DES VENTRICULES DE RAT ET DE COBAYE.-

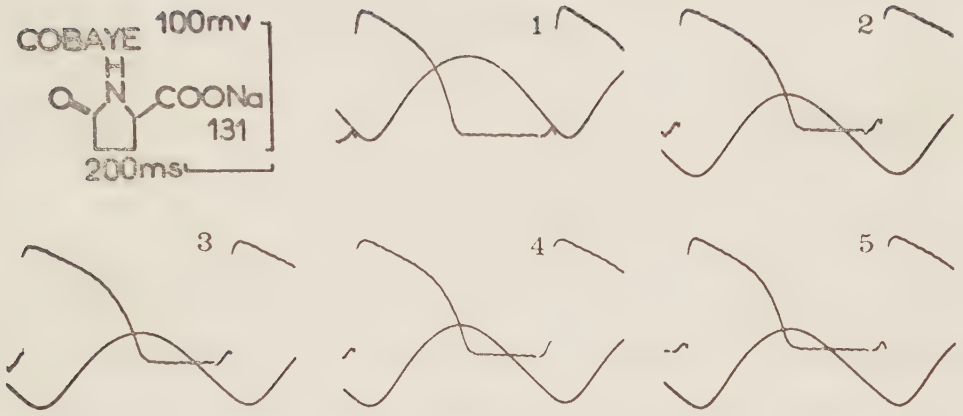
-:-:-:-:-:-:-

Nous n'envisageons, dans ce chapitre que l'étude des effets produits par des milieux dépourvus d'ions chlore; il nous a paru peu souhaitable en effet d'envisager l'étude de l'action des milieux enrichis en ces ions à cause de la difficulté de déterminer avec précision la part qui revient à l'augmentation de pression osmotique que leur présence en excès entraîne nécessairement.

Nous avons apprécié l'influence des ions chlore sur les phénomènes contractiles et électriques des ventricules de Rat et de Cobaye par l'observation des éventuelles modifications qu'entraîne leur suppression. Les ventricules sont perfusés par une solution dont le chlorure de sodium est remplacé par une quantité équimoléculaire de pyroglutamate de sodium. Les ions pyroglutamate sont, selon de nombreux auteurs dont CARMELIET (1960), incapables de traverser la membrane et ainsi ne peuvent intervenir dans les phénomènes de contraction et d'excitation.

La figure 41 donne un exemple des effets produits par le milieu privé d'ions chlore. Ce milieu n'exerce aucun effet sur l'amplitude de la contraction mais exerce un certain effet tonotrope négatif; il prolonge la durée de la systole électrique et laisse inchangée la polarisation diastolique. Ainsi, en absence d'ions chlore dans le milieu extracellulaire, le ventricule de Cobaye subit surtout une

../...



- Figure 4I -

Effets d'un milieu appauvri en chlore (le pyroglutamate de sodium remplace le chlorure de sodium de la solution physiologique normale) sur le PA et la contraction du ventricule de Cobaye.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après 45 s, 2 mn et 3 mn de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après IO s.

modification de son activité électrique; nous allons voir que le ventricule de Rat répond, au contraire au milieu privé d'ions chlore, surtout par modification de son activité mécanique (figure 42). En effet, dès la perfusion par le milieu anormal, un effet cardiodépresseur se manifeste: l'amplitude de la contraction baisse de 20% environ au bout de 3 minutes (tracé 4). Comme chez le Cobaye, l'amplitude du PA ne varie pas; seul le plateau, au début de la perfusion, devient un peu plus durable. On ne note, chez le Rat, aucun effet tonotrope.

Discussion :

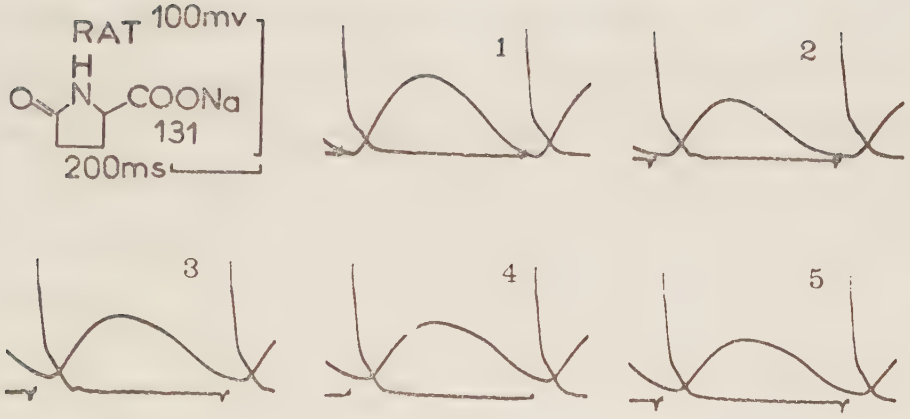
Nos résultats montrent que l'absence d'ions chlore dans le milieu extracellulaire entraîne des retards de repolarisation notables chez le Cobaye, moins marqués chez le Rat. Ces résultats sont en accord avec ceux de CARMELIET (1959, 1961), HUTTER et NOBLE (1959, 1961) sur le tissu de Purkinje et avec ceux de FALK et LANDA (1960) sur le muscle squelettique.

En ce qui concerne les phénomènes mécaniques, l'absence de chlore est sans effet sur la force contractile du ventricule de Cobaye mais déprime quelque peu celle du ventricule de Rat.

On peut semble-t-il conclure que le chlore ne joue pas un rôle fondamental au niveau des mécanismes présidant aux phénomènes d'excitation et de contraction.

Des essais effectués en remplaçant le chlore par le benzène sulfonate et le méthyl sulfate nous ont conduits à des observations analogues. Le proponiate de sodium provoque des allongements de la réponse électrique atteignant 30 à 40% et exerce un effet inotrope

../...



- Figure 42 -

Effets d'un milieu appauvri en chlore (le pyroglutamatede sodiumremplace le chlorure de sodium de la solution physiologique normale) sur le PA et la contraction du ventricule de Rat.

En I: témoin;

en 2, 3 et 4: effets du milieu anormal après 55 s, 2 mnIO s et 3 mn de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après 5 s.

négatif marqué.

On peut penser à la suite de ces observations que nos précédents résultats obtenus en milieux de concentrations variées en potassium, en calcium ou en sodium, n'ont pas été entachés d'une erreur importante du fait des modifications corrélatives de la concentration en ions chlore. Signalons d'ailleurs à l'appui de nos conclusions, que l'effet des milieux hyposodiques osmotiquement équilibrés soit par du chlorhydrate de choline (CORABOEUF et OTSUKA, 1956), soit par du saccharose (GALAND, CORABOEUF, WALLON et GARGOUIL, 1959) se solde dans les deux cas par un raccourcissement semblable de la systole électrique.

E.- ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTION DES IONS CALCIUM ET MAGNESIUM SUR L'ACTIVITE MECANIQUE ET SUR L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU VENTRICULE DE COBAYE.-

-:-:-:-:-:-:-

Au cours de l'exposé relatif à l'action des ions calcium, nous avons montré que leur absence dans le milieu extracellulaire, entraîne un arrêt total de la contraction et que cet arrêt est obtenu soit en présence de chlorure de magnésium (0,21 mM/1), soit en son absence. Par contre, les modifications de la réponse électrique dépendent de la présence ou de l'absence demagnésium dans le milieu extracellulaire. En effet, en présence de magnésium, nous avons observé un raccourcissement considérable et immédiat de la réponse électrique. Ce raccourcissement s'accentue au fur et à mesure que se poursuit la perfusion, du fait d'une dépolarisation diastolique importante qui aboutit en quelques minutes à la disparition de l'activité propagée. Si la présence de magnésium, quand on supprime le calcium, conduit à un raccourcissement important du PA, nous avons également constaté que la présence d'une faible quantité de calcium, quand on supprime le magnésium provoque le même effet.

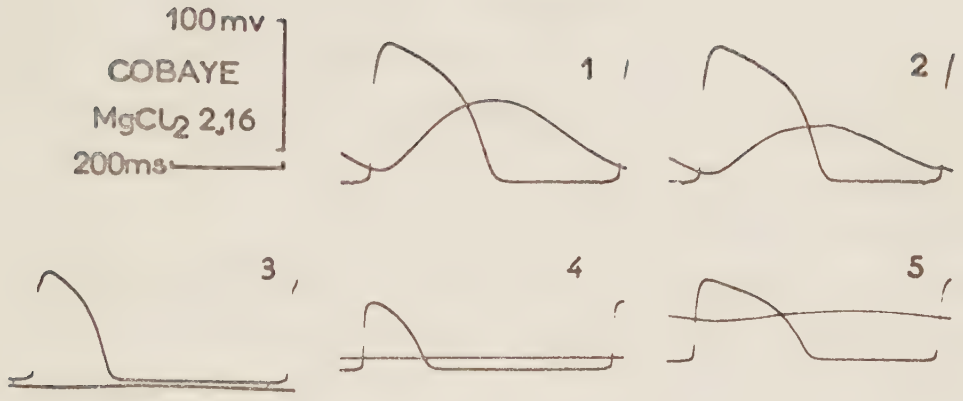
Nous allons cependant montrer que les ions magnésium exercent vis à vis du phénomène électrique cardiaque des effets opposés à ceux du calcium pourvu que l'on se place dans des conditions telles que l'effet propre du magnésium puisse se manifester, c'est à dire,en milieu hypocalcique. On sait en effet que l'addition de magnésium (2,16 mM/1) en milieu calcique normal modifie très peu

../...

l'activité électrique cardiaque (HOFFMAN et SUCKLING, 1953, 1955).

La figure 43 résume les effets produits par le remplacement équimoléculaire du chlorure de calcium de la solution normale par du chlorure de magnésium. On constate que le milieu ne permet pas le maintien des activités mécanique et électrique. Dès le début de la perfusion, la contraction diminue (tracé 2) puis disparaît 1 minute après (tracé 3). Quant au PA, il s'allonge au début de la perfusion et diminue d'amplitude (tracé 2) puis se raccourcit (tracé 3). L'allongement initial de la réponse électrique peut être dû à la présence transitoire d'un reste de calcium qui se trouve encore à une concentration relativement importante dans le milieu extracellulaire et qui masque ainsi l'effet du magnésium. Après 3 minutes de perfusion (tracé 4), le magnésium, seul présent dans le milieu externe, provoque une dépolarisation importante et une diminution corrélative de l'inversion de potentiel. Le retour aux conditions normales permet la reprise de l'activité mécanique, cette activité est associée à une contracture qui disparaît si la perfusion en milieu anormal n'a pas été trop longue. En comparant les tracés 4 et 5, on voit que la reprise de l'activité mécanique est contemporaine de l'allongement du PA mais aussi d'une dépolarisation et d'une augmentation de l'amplitude de l'inversion de potentiel. Il apparaît à nouveau ici que le calcium favorise l'entrée du sodium dans les cellules. Il est important de signaler, compte tenu des résultats obtenus, qu'en absence de calcium, la présence de magnésium à forte ou à faible concentration provoque toujours un raccourcissement du PA tandis que le calcium, en absence de magnésium, provoque, selon sa concentration, un allongement ou un raccourcissement.

../...



- Figure 43 -

Effets d'un milieu dont le chlorure de sodium est remplacé par le chlorure de magnésium sur le PA et la contraction du ventricule de Cobaye.

En 1: témoin;

en 2, 3 et 4: Effets du milieu anormal après 30 s, I mn et 3 mn de perfusion;

en 5: retour aux conditions normales après 20 s.

La figure 44 illustre l'action comparative du calcium et du magnésium sur le PA et la contraction. Les tracés de gauche correspondent tous à une activité cardiaque normale, ceux de droite correspondent à une activité modifiée par divers milieux calciques et magnésiens :

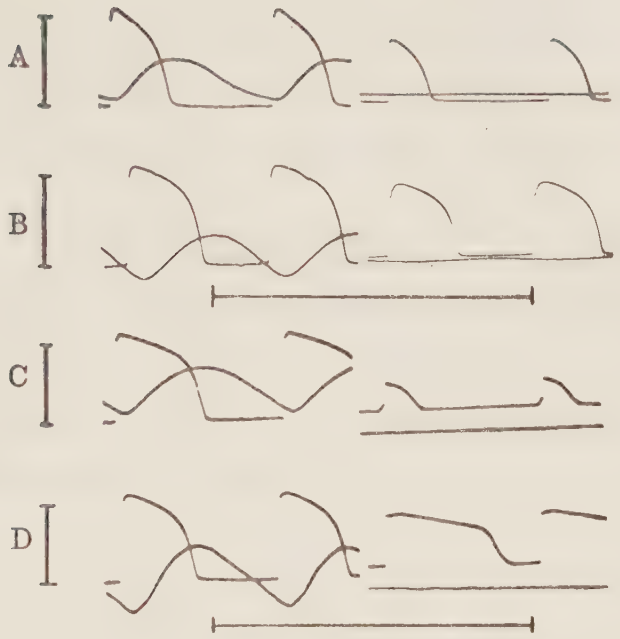
- En A : calcium: O ; magnésium : 2,16 mM/l
- En B : calcium 0,21 mM/l ; magnésium : 0
- En C : calcium 0 ; magnésium : 0,21 mM/l
- En D : calcium 0 ; magnésium : 0.

On observe (figure 44 A, gauche-droite) que le remplacement équimoléculaire du chlorure de calcium de la solution normale par du chlorure de magnésium ne permet pas le maintien de l'activité mécanique et provoque, après une minute trente d'action, une diminution importante de l'amplitude et de la durée du PA.

Un milieu privé de magnésium et hypocalcique (figure 44 B), dont la concentration en chlorure de calcium est de 0,21 mM/l soit celle du chlorure de magnésium présent habituellement dans la solution physiologique normale, diminue l'amplitude de la contraction sans toutefois l'annuler complètement. Le PA diminue d'amplitude et se raccourcit légèrement.

Un milieu privé de chlorure de calcium et contenant du chlorure de magnésium à la concentration normale (figure 44C), annule la contraction et ne permet pas le maintien d'une activité électrique semblable à celle du milieu hypocalcique. Le magnésium à cette concentration (0,21 mM/l) diminue considérablement l'amplitude et la durée du PA.

../...



- Figure 44 -

Effets comparatifs du calcium et du magnésium sur lePA et sur la contraction du ventricule de Rat.

Les tracés de gauche correspondent à une activité ventriculaire normale; ceux de droite à une activité modifiée par les milieux dont la concentration en chlorure de calcium ou en chlorure de magnésium est la suivante:

- en A: chlorures de calcium: 0, et de magnésium:2,16mM/l;
- en B: chlorures de calcium:0,2ImM/l et de magnésium:0;
- en C: chlorures de calcium:0 et de magnésium:0,2ImM/l;
- en D: chlorures de calcium:0 et de magnésium:0.

Les enregistrements correspondent aux temps d'action suivants: en A, après I mn 30 s de perfusion; en B, après 5 mn; en C, après 2 mn 30 s; en D, après 2 mn.

Echelles verticales: I00mv;échelles horizontales: I s.

La comparaison de ce tracé et du tracé précédent permet d'analyser les effets du magnésium et ceux du calcium.

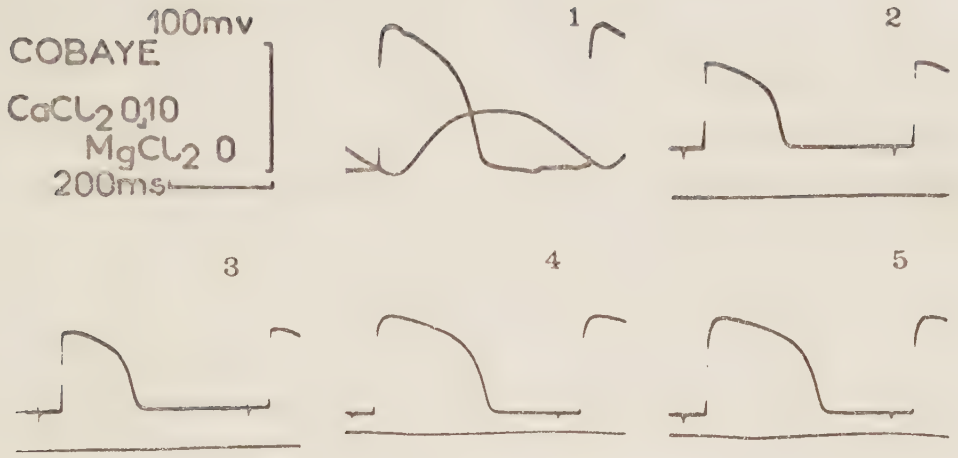
Le milieu sans calcium et sans magnésium (figure 44 D) permet l'obtention d'un PA de grande durée, semblable à ceux décrits par HOFFMAN et SUCKLING (1956), CORABOEUF et GARNIER (1961), GARNIER et CORABOEUF (1962).

De l'observation de la figure 44, nous pouvons conclure que le magnésium ne remplace pas le calcium au niveau des mécanismes contractiles, et de plus, qu'il provoque en absence de calcium, une dépolarisation de la fibre ventriculaire et un raccourcissement considérable de la réponse électrique.

Les effets sur la systole électrique du calcium et du magnésium qui, dans certaines conditions, apparaissent de même sens et peuvent en particulier se solder par un raccourcissement du PA préalablement allongé par l'absence d'ions divalents, peuvent, au contraire, apparaître de sens inverse si l'on perfuse préalablement le ventricule par un milieu hypocalcique privé de magnésium.

La figure 45 montre les variations du décours du PA et de la contraction sous l'action d'un milieu pauvre en chlorure de calcium (0,10 mM/l) privé de magnésium. On remarque (tracés 2 et 3) la diminution importante de l'amplitude du PA, son raccourcissement et l'arrêt de la contraction. Si l'on injecte alors dans la circulation coronaire 1 ml d'un milieu privé de magnésium mais contenant 2,16 mM/l de chlorure de calcium, la durée et l'amplitude du PA augmentent et

../...



- Figure 45 -

Effets du milieu privé de magnésium, hypocalcique (0,I0mM/l de chlorure de calcium) et d'une injection de chlorure de calcium 1ml à 2,I6 mM/l sur le PA et la contraction du ventricule de Cobaye.

En I : tracé témoin ;

En 2 et 3 : effets du milieu hypocalcique après 8mn et I3mn de perfusion ;

En 4 et 5 : effets du chlorure de calcium I0s et 20s après son injection.

l'activité mécanique réapparaît (tracé 4, 10 secondes après l'injection, tracé 5, 20 secondes après l'injection).

La figure 46 montre (tracés 2 et 3), comme précédemment, les effets produits par un milieu hypocalcique. Si l'on injecte alors 1 ml d'un milieu contenant 2,16 mM/l de chlorure de magnésium au lieu de chlorure de calcium, on n'observe plus la reprise de l'activité mécanique, ni l'allongement, ni l'augmentation d'amplitude de la réponse électrique (tracés 4 et 5); au contraire, l'injection de magnésium diminue quelque peu la durée et l'amplitude du PA.

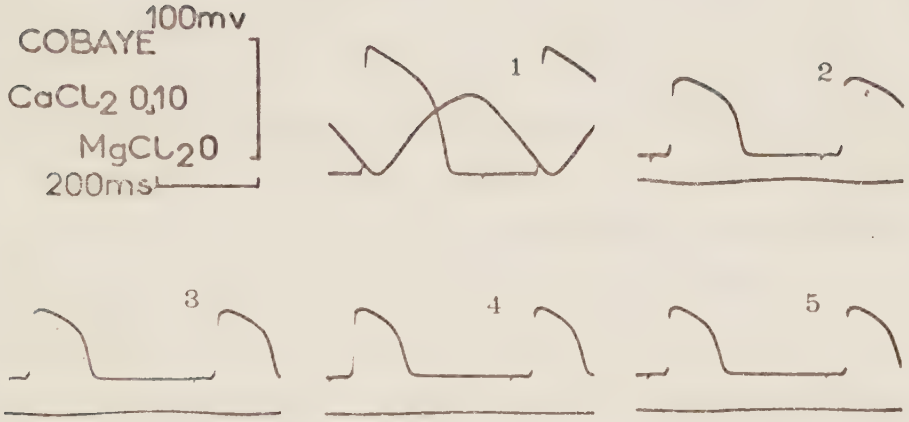
Ainsi injectés, à la même dose au cours d'une perfusion, en milieu hypocalcique, le magnésium et le calcium peuvent exercer des actions opposées sur le phénomène mécanique et sur la durée de la réponse électrique.

En résumé, les résultats que nous venons d'exposer montrent que la présence du magnésium à forte ou à faible concentration dans le milieu de perfusion provoque, en absence de calcium, un arrêt de l'activité mécanique et un raccourcissement considérable de la réponse électrique.

Les milieux très hypocalciques provoquent des modifications de la réponse électrique de même sens mais moins marquées que celles provoquées par les milieux privés de calcium mais contenant du magnésium.

En milieu pauvre en calcium, l'apport de calcium augmente l'amplitude du potentiel diastolique, celle de l'inversion de

../...



- Figure 46 -

Effets d'un milieu privé de magnésium, hypocalcique (0,I0mM/l de chlorure de calcium) et d'une injection de chlorure de magnésium (Iml à 2,I6mM/l) sur le PA et la contraction du ventricule de Rat.

En I : témoin;

En 2 et 3 : effets du milieu hypocalcique après I0mn et I5mn de perfusion;

En 4 et 5 : effets du chlorure de magnésium I0s. et 20s. après son injection.

potentiel et la durée du PA; un apport équimoléculaire de magnésium raccourcit par contre le PA, laisse inchangée son amplitude si l'action est de courte durée et diminue cette amplitude si l'action se prolonge.

Discussion :

Si le magnésium n'exerce aucun effet sur le coeur en présence de calcium à la concentration normale (GARB, 1951; HOFFMAN et SUCKLING, 1953, 1956), il n'en est plus de même en absence de calcium ou en présence de faibles quantités de cet ion.

En absence de calcium, le magnésium à différentes concentrations ne permet pas le maintien de l'activité mécanique du ventricule de Cobaye, ni le maintien d'une activité électrique normale; le calcium paraît donc indispensable au déroulemnant de la contraction et ne peut être remplacé par le magnésium.

Nos résultats mettent en évidence une différence nette entre les actions du magnésium et du calcium. Ils montrent en outre que l'action du calcium sur l'activité cardiaque et, en particulier sur la durée du PA dépend essentiellement de la concentration en cet ion.

Le calcium, on le sait, augmente la perméabilité sodique lors de la phase ascendante du potentiel d'action; en son absence cependant, celle-ci, bien que diminuée, reste importante. Le magnésium n'est pas capable, comme le calcium, de favoriser cette entrée sodique et peut au contraire la bloquer puisque l'amplitude de l'inversion de potentiel diminue avant que ne s'installe l'importante dépolarisation caractéristique de l'absence totale de calcium.

../...

Le magnésium et le calcium à faible concentration sont capables, séparément, de hâter la repolarisation de la fibre ventriculaire; l'interprétation de ce phénomène est difficile. Ce problème sera discuté au chapitreG ainsi que celui posé par l'allongement de la réponse électrique en milieu sans calcium et sans magnésium.

F.-ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTION DES IONS CALCIUM et STRONTIUM SUR L'ACTIVITE MECANIQUE ET L'ACTIVITE ELECTRIQUE VENTRICULAIRES DU RAT ET DU COBAYE.-

-:-:-:-:-:-:-:-

Les premières recherches concernant l'action des ions strontium sur la contraction cardiaque remontent à RINGER et SAINSBURY (1883); elles furent effectuées sur le coeur isolé de Grenouille. En 1951, GARB, sur le muscle papillaire de Chat, reprend cette étude et montre, comme les auteurs précédents, que les ions strontium augmentent la force contractile du myocarde: quand le milieu est pauvre en ions calcium, le strontium prolonge la systole mécanique et renforce la contraction affaiblie par la baisse de la teneur en calcium. En 1957, THOMAS montre que la contraction du coeur isolé de Grenouille est plus ample dans le liquide de Ringer où le calcium est remplacé par du strontium que dans le Ringer comportant à la fois du calcium et du strontium. Il attribue l'effet inotrope positif du strontium au fait que cet ion, capable de prendre la place du calcium au niveau de certains sites membranaires, n'est cependant pas capable de maintenir les gradients transmembranaires normaux pour le potassium et le sodium (fuite potassique cellulaire de 30% en trois heures); une telle perte est, on le sait, selon HAJDU (1953), capable de rendre compte d'un effet inotrope positif. NAYLER et EMERY (1962) sur le coeur de Crapaud; GUILBAULT CORABOEUF et PADEL (1963 a et b) sur le ventricule de Roussette, montrent que le remplacement des ions calcium par les ions strontium dans le liquide de perfusion produit un effet inotrope positif.

../...

En ce qui concerne la réponse électrique, GARB (1951) observe que les ions strontium exercent sur le muscle papillaire, les mêmes effets que les ions calcium quand ils sont ajoutés au liquide physiologique, mais, quand la concentration en calcium est considérablement réduite, l'addition de strontium augmente la durée de la systole électrique. Pour Mc BROCKS, HOFFMAN, SUCKLING et ORIAS (1955), le strontium agirait en déplaçant les ions calcium restantsen quelques points essentiels de la membrane excitable.

Notre étude porte sur la comparaison entre les effets de milieux normaux enrichis en ions strontium, de milieux dont tout le calcium est remplacé par du strontium et enfin, de milieux dont le calcium est en partie remplacé par du strontium.

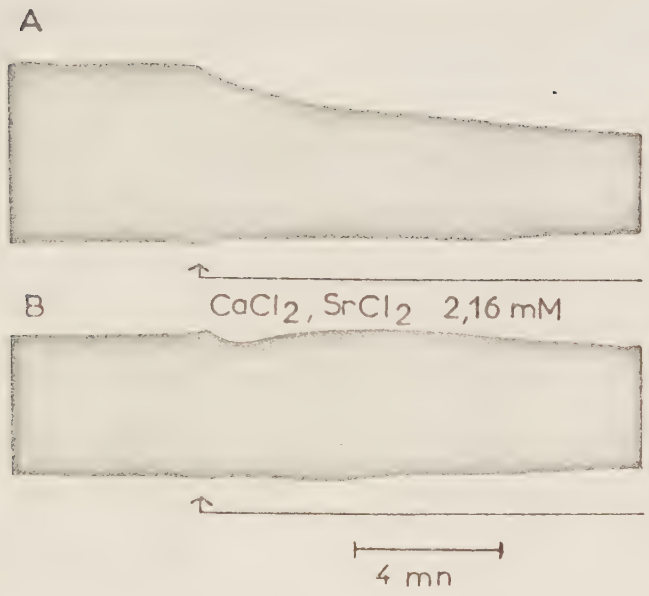
1°) Activité mécanique.-

a) Action des ions strontium ajoutés à la solution physiologique normale :

Dans ces expériences, le strontium est ajouté dans le liquide de perfusion normal sous forme de chlorure, à la concentration de 2,16 mM/l. Cette concentration correspond à celle du chlorure de calcium présent dans le liquide normal.

La figure 47 illustre les résultats obtenus sur le ventricule de Cobaye (tracé A) et sur celui de Rat (tracé B). Sur le coeur de Cobaye, un effet cardiodépresseur se manifeste dès le début de la perfusion en milieu anormal, la baisse d'amplitude de la contraction atteint 20% au bout de 6 minutes. Le phénomène mécanique est peu

../...



- Figure 47 -

Effets comparés d'un milieu normal enrichi en strontium (2,I6mM/l) sur les mécanogrammes ventriculaires de Cobaye (tracé A) et de Rat (tracé B).

réversible ce que la figure n'indique pas.

Chez le Rat (tracé B), le milieu enrichi en ions strontium provoque une baisse d'amplitude beaucoup moins marquée que chez le Cobaye. En fait, l'évolution de l'activité mécanique est triphasique: brève diminution initiale suivie d'une légère augmentation puis d'une nouvelle diminution. La réversibilité du phénomène n'est jamais totale.

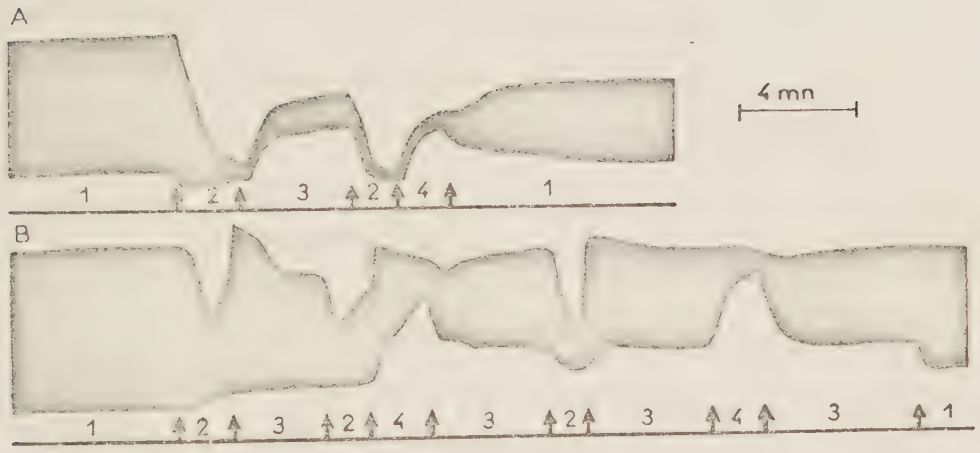
b) Action des ions strontium en remplacement partiel ou total des ions calcium (figure 48)

La figure 48 montre que le milieu physiologique appauvri en ions calcium (milieu 2: 0,21 mM/l de chlorure de calcium, soit le 1/10 de la quantité normale) provoque un effet beaucoup plus cardiodépresseur chez le Cobaye (tracé A) que chez le Rat (tracé B), ce que nous savons déjà.

Chez le Rat, le remplacement des 9/10 du chlorure de calcium de la solution physiologique normale par une quantité équimoléculaire de chlorure de strontium (milieu 3), survenant après l'action transitoire du milieu hypocalcique (milieu 2), provoque une augmentation de l'amplitude de la contraction qui compense en partie, chez cette espèce, l'effet inhibiteur exercé par le milieu hypocalcique. Le strontium peut ainsi, pendant une courte période (1 à 2 minutes), exercer un effet équivalent à celui du calcium. Au delà de ce délai, la force contractile décroît et se stabilise à un niveau inférieur au niveau normal (milieu 1).

Chez le Cobaye, par contre, l'addition de strontium au milieu hypocalcique provoque une contracture importante associée à

../...



- Figure 48 -

Effets comparés du chlorure de strontium en remplacement total ou partiel du chlorure de calcium, sur la contraction des coeurs de Cobaye (tracé A) et de Rat (tracé B).

Milieu I : milieu normal.

Milieu 2 : milieu hypocalcique (0,2ImM/l de chlorure de calcium).

Milieu 3 : même milieu qu'en 2, mais enrichi en strontium (I,89mM/l de chlorure de strontium).

Milieu 4 : milieu privé de chlorure de calcium, mais contenant 2,I6mM/l de chlorure de strontium.

un faible effet inotrope positif.

Ces différences observées chez le Rat et chez le Cobaye, tendent à disparaître lorsque le calcium est supprimé du liquide de perfusion. Dans ce cas en effet, comme le montre la figure, l'action des ions strontium (milieu 4) se traduit chez l'une ou l'autre espèce, par un effet tonotrope positif extrêmement marqué, le niveau systolique restant toutefois temporairement plus élevé chez le Rat.

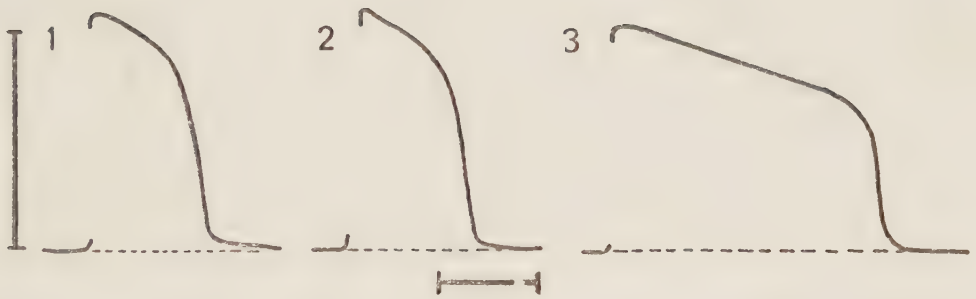
2°) Potentiel d'Action ventriculaire.-

La figure 49 montre les effets du strontium sur la réponse électrique ventriculaire de Cobaye, Le tracé 1 correspond au PA en milieu ionique normal, le tracé 2, à l'action du strontium ajouté au liquide de perfusion normal et le tracé 3, à l'action du strontium substitué au calcium.

Ajouté au liquide physiologique normal, le strontium provoque un léger allongement du PA (10% environ) et laisse son amplitude pratiquement inchangée. En substitution au calcium, le strontium allonge considérablement la réponse et diminue quelque peu son amplitude.

La figure 50 montre les effets de ces milieux sur le PA ventriculaire de Rat. L'action du strontium en addition au liquide de perfusion normal, se traduit par une élévation du plateau du PA (tracé 2); la durée de la réponse ne varie pas notablement. En substitution au calcium (tracé 3), le strontium prolonge et élève considérablement l'amplitude du plateau du PA. La pointe disparaît en quelques secondes

../...



- Figure 49 -

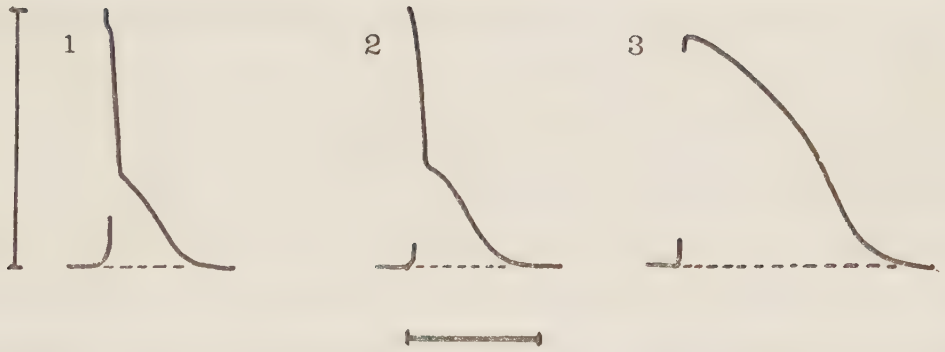
Effets du strontium sur le PA ventriculaire de Cobaye.

En I : témoin;

En 2 : 6mn30s après le début d'une perfusion par un milieu contenant 0,2ImM/l de chlorure de calcium et I,89mM/l de chlorure de strontium;

En 3 : 4mn après le début d'une perfusion par un milieu sans calcium mais contenant 2,I6mM/l de chlorure de strontium.

Echelles : verticale, I00mV
horizontale, 250ms.



- Figure 50 -

Effets du strontium sur le PA ventriculaire de Rat.

En I : témoin;

En 2 :7mn après le début d'une perfusion par un milieu contenant 0,2ImM/l de chlorure de calcium et I,89mM/l de chlorure de strontium;

En 3 : 3mn après le début d'une perfusion par un milieu sans calcium, mais contenant 2,I6mM/l de chlorure de strontium.

Echelles : verticale, I00mV
horizontale, 200ms.

et le PA prend un décours voisin de celui de Cobaye dans les conditions normales. Il convient de bien noter que la seule privation de calcium provoque à peu près les mêmes effets chez le Rat (figure 30), ce qui limite en fait considérablement l'effet propre du strontium. Chez le Cobaye, le milieu sans calcium devrait provoquer un raccourcissement du PA compte tenu des résultats précédents (figure 29). Le strontium exerce donc chez cette espèce un allongement plus marqué de la réponse électrique, ce qui laisse supposer un effet propre d'autant plus net sur le myocarde ventriculaire de Cobaye que sur celui de Rat.

En résumé, l'effet produit sur l'activité électrique des ventricules de Rat et de Cobaye par les milieux contenant du strontium est peu différent de celui que produit, comme nous l'avons vu (chapitre C et E), un milieu simplement dépourvu ou appauvri en ions calcium; en effet, le strontium, ajouté au milieu normal ou substitué partiellement ou totalement aux ions calcium provoque des retards de la repolarisation aussi bien chez le Rat que chez le Cobaye.

Sur le phénomène mécanique, les milieux hypocalciques et les milieux enrichis en strontium agissent par contre différemment. En effet, le strontium exerce des effets inotropes ou tonotropes positifs que l'absence de calcium ne provoque pas.

Discussion :

Les expériences ci-dessus mettent en évidence de nouvelles différences de comportement des ventricules de Rat et de Cobaye sous l'action des ions strontium. A ce point de vue ces deux tissus diffèrent également du myocarde ventriculaire de Grenouille

../...

(THOMAS, 1957) et du muscle papillaire de Chat (GARB, 1951).

Si le strontium ajouté en excès au liquide de perfusion renforce nettement la contraction du muscle papillaire, jamais un tel effet n'est observé sur les ventricules de Rat et de Cobaye. Cependant, la systole électrique est allongée dans les mêmes conditions sur ces trois préparations. Par ailleurs, en milieu appauvri en calcium, GARB, 1951) observe un rétablissement de la contraction par addition équimoléculaire de strontium, ce rétablissement s'avère presque inexistant chez le Cobaye, transitoire chez le Rat.

Selon THOMAS (1957) le calcium, ajouté en excès au liquide physiologique contenant du strontium, provoque un effet inotrope négatif. Nos expériences bien que ne reproduisant pas exactement les conditions expérimentales de cet auteur, laissent cependant apparaître un effet inverse: une addition d'ions calcium en milieu riche en strontium est capable d'accroître la contraction par diminution du tonus diastolique (figure 48: passage du milieu 4 au milieu 3).

Ainsi, en présence d'ions strontium, les ions calcium paraissent exercer, même à faible concentration, un effet de relaxation marqué, sans provoquer de modification du niveau systolique. Cet effet peut être attribué à la diminution marquée de durée de la réponse électrique entraînant un raccourcissement de la systole mécanique.

Le rôle des ions strontium sur l'activité mécanique des ventricules de Rat et de Cobaye peut s'expliquer par une baisse importante de la concentration intracellulaire en potassium. On sait que

../...

selon l'hypothèse d'HAJDU, une telle perte potassique peut rendre compte de l'établissement d'une contracture associée alors à un effet cardiodépresseur. Cette interprétation se trouve confirmée par les expériences de THOMAS (1957) qui observe une perte potassique et un gain sodique lorsque le coeur de Grenouille est mis en présence de strontium (perte potassique intracellulaire atteignant 30 % en trois heures).

L'action différente des ions strontium en présence de calcium sur les ventricules de Rat et de Cobaye peut être due à l'allongement plus important, chez le Cobaye, de la contraction. Dans ces conditions, la contracture ne correspondrait qu'à une absence de relachement (tétanos de tonicité" des anciens auteurs) puisque la préparation est stimulée à rythme constant tout au long de l'expérience. Il se peut aussi que le ventricule de Cobaye puisse, sous l'action du strontium, perdre davantage de potassium par unité de temps que celui de Rat ; la perte plus importante chez le Cobaye peut expliquer la contracture due au milieu contenant du strontium et une faible quantité de calcium.

L'action analogue des ions strontium en absence de calcium sur l'activité mécanique des ventricules de Rat et de Cobaye, pourrait être due au fait que, dans ces conditions, la systole électrique est considérablement allongée chez les deux espèces considérées.

L'effet le plus net des ions strontium sur le PA en absence de calcium semble être la persistance d'une amplitude quasi normale. En milieu privé de calcium, l'amplitude des PA diminue en effet, considérablement; l'addition de strontium à ce milieu paraît empêcher cette diminution d'amplitude. Il est possible également que

../...

les ions strontium empêchent l'effet dépolarisant et le raccourcissement du PA, ce que provoquent les ions magnésium dès que le calcium est supprimé dans le milieu extracellulaire.

G.-MESURE DES RESISTANCES MEMBRANAIRES CARDIAQUES. EFFETS DES IONS CALCIUM ET MAGNESIUM.

-:-:-:-:-:-:-

Il est d'un grand intérêt de connaître la valeur des résistances membranaires pour tenter de préciser les variations de perméabilités ioniques susceptibles d'interpréter les modifications de l'activité électrique cellulaire.

Rappelons que les premières mesures de la résistance membranaire au cours du PA cardiaque ont été réalisées par WEIDMANN en 1951 sur le tissu de Purkinje. Cet auteur utilise deux microélectrodes dont l'une sert à appliquer de part et d'autre de la membrane des ondes rectangulaires; les variations d'amplitude de celles-ci rendent compte des variations de résistance. WEIDMANN constate que la résistance membranaire est plus faible à la pointe du PA lors de la brusque augmentation de perméabilité sodique; pendant le plateau, la résistance prend une valeur supérieure à la valeur diastolique ce que l'on interprète actuellement comme une diminution de perméabilité au potassium (CORABOEUF, ZACOUTO, GARGOUIL et LAPLAUD, 1958). Ces auteurs observent une brusque augmentation de résistance au sommet de la phase ascendante du PA ventriculaire (ventricule de Cobaye isolé non perfusé), résistance qui dans leurs conditions, reste cependant inférieure à la résistance diastolique.

Dans le but de compléter l'étude des effets produits par les modifications ioniques du milieu extracellulaire, nous avons mesuré les variations de résistance membranaire des fibres ventriculaires de Rat et de Cobaye en milieu normal, en milieu privé de calcium et de magnésium (E.D.T.A.) et en milieu enrichi en ions

../...

magnésium et calcium.

Nos mesures ont été effectuées en utilisant:soit deux microélectrodes (méthode employée par WEIDMANN, 1951; puis CORABOEUF et Coll, 1958; GARGOUIL et Coll., 1963), soit une seule microélectrode.

a) Mesure des variations de la résistance membranaire à l'aide de deux microélectrodes :

La figure 51 montre les variations de résistance obtenues sur le ventricule de Cobaye (tracé A) et sur celui de Rat (tracé B).

La mesure de l'amplitude des ondes rectangulaires devient délicate dès que l'on considère les parties obliques de la réponse électrique. Il est, en effet, indispensable d'effectuer cette mesure selon une perpendiculaire à l'axe des temps après avoir tracé au préalable l'enveloppe de ces ondes. Le plus souvent, ces variations d'amplitude n'apparaissent pas à première vue ou apparaissent inverses de ce qu'elles sont en réalité du fait de l'amincissement du tracé correspondant aux phases à grande pente du PA.

Chez le Cobaye, l'amplitude des ondes rectangulaires est plus élevée - de 20 à 25% , pendant le plateau du PA - qu'elle n'est pendant la diastole isopotentielle. On note également que, dès le maximum de la dépolarisation systolique, la résistance membranaire est élevée. Les résultats concernant l'augmentation de résistance pendant le plateau du PA par rapport à la résistance diastolique sont

../...

- Figure 51 -

Mesure des variations de la résistance membranaire (utilisation de deux microélectrodes) . Potentiels d'action ventriculaires de Cobaye (tracé A) et de Rat (tracé B) auxquels se superposent les potentiels électroniques.

Le tracé B de droite correspond à la superposition de plusieurs P.A.

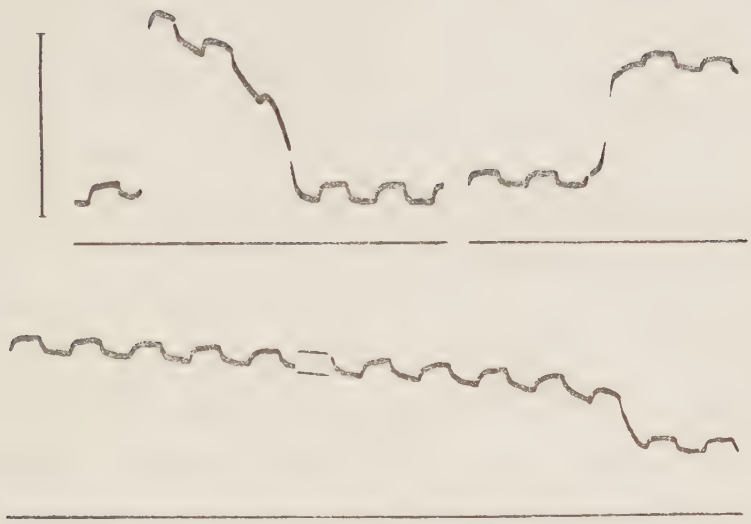
identiques à ceux observés par WEIDMANN sur le tissu de Purkinje mais différents de ceux de CORABOEUF et Coll. (1958) qui observent une diminution de résistance systolique sur le tissu ventriculaire de Cobaye. Ces divergences de résultats paraissent vraisemblablement dues aux conditions physiologiques différentes: dans nos expériences il s'agit du ventricule isolé de Cobaye perfusé et refroidi, dans celles de Coraboeuf et Coll., il s'agit du ventricule isolé de Cobaye non perfusé maintenu à 37°C. Ainsi, dans ce dernier cas, l'absence d'irrigation tissulaire ou la différence de température, peuvent rendre compte des résultats dissemblables.

Chez le Rat, il est plus difficile de réaliser de bonnes expériences en utilisant deux microélectrodes à cause de l'énergie de la contraction. Les tracés de la figure 51 ne semblent pas mettre en évidence de variations importantes de la résistance membranaire entre le plateau du PA et la diastole isopotentielle. Il est à signaler que le résultat de la figure 51 a été obtenu sur une préparation ne présentant pas une contraction très énergique.

Il nous a été possible de mettre en évidence les variations de résistance au cours de l'activité ventriculaire du Cobaye soumis rapidement au milieu sans calcium et sans magnésium par injection brève d'E.D.T.A. (1 ml à 0,01 mM/l) dans la circulation coronaire.

La figure 52 montre l'allongement du PA du ventricule de Cobaye au début de l'action de l'E.D.T.A. et simultanément la variation de résistance.

../...



- Figure 52 -

Mesure des variations de la résistance membranaire (utilisation de deux microélectrodes) au cours du PA allongé par chélation du calcium et du magnésium (injection de 1ml d'E.D.T.A. à 0,01mM/l).

Tracé du haut à gauche : tracé de référence;

Tracé du haut à droite : début du PA allongé par le milieu sans calcium et sans magnésium;

Tracé du bas : fin du PA

Echelle verticale : 100mV.

[redacted] On constate qu'à la dépolarisation diastolique due au milieu sans calcium et sans magnésium est associée une diminution importante de la résistance membranaire. La résistance reste faible également au début du plateau puis augmente progressivement; à la fin du plateau, elle est devenue nettement supérieure à la résistance diastolique. Ces variations confirment les résultats de GARNIER, CORABOEUF et FAILLE(1961).

b) Mesure des variations de la résistance membranaire à l'aide d'une seule électrode:

L'emploi d'une seule microélectrode pour la mesure de la résistance membranaire, nous a paru plus simple et capable d'éliminer certaines causes d'erreurs pouvant survenir durant les enregistrements prolongés. En effet, l'impédance commune des deux électrodes est susceptible de présenter des variations importantes du fait de la mobilité des préparations. Il est difficile de s'assurer de la bonne pénétration simultanée des deux microélectrodes. La difficulté est plus grande encore lorsqu'il est nécessaire d'utiliser des électrodes flottantes et de les implanter à proche distance l'une de l'autre (50 à 100 µ). L'évaluation délicate de la distance entre les pointes des microélectrodes rend difficile la mesure précise des variations de résistance.

L'emploi d'une seule microélectrode paraît donc souhaitable. Dans ce cas, le courant qui traverse la membrane de la fibre myocardique provoque à ses "bornes" une variation de tension qui se superpose aux variations de potentiel membranaire de la même

../...

fibre; les variations de tension sont ainsi proportionnelles aux variations de résistance.

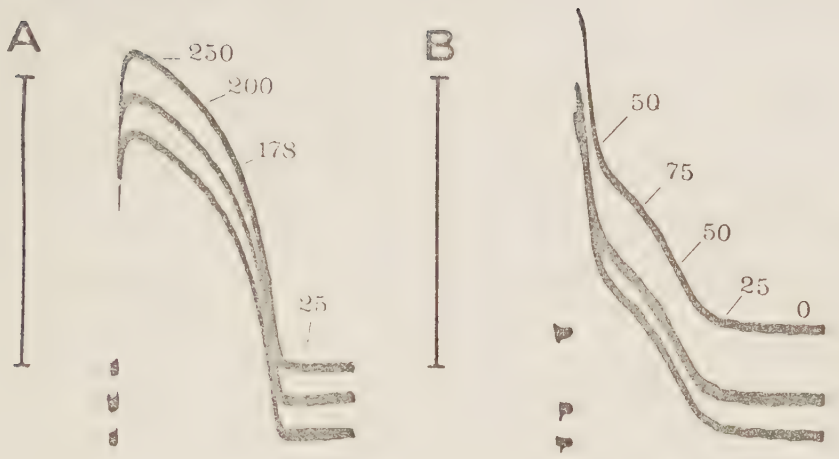
- Mesure des variations de résistance de la membrane myocardique. Méthode utilisant une seule microélectrode et un courant constant :

Le montage électronique utilisé dans ce cas est représenté à la figure 4 . L'emploi d'un amplificateur différentiel permet la compensation de tension apparaissant lors du passage du courant à travers la microélectrode. Le shunt d'une résistance de valeur connue en série avec la microélectrode permet de tester avec précision les variations de la résistance membranaire.

La figure 53 montre chez le Cobaye (tracé A) et chez le Rat (tracé B) des enregistrements de PA effectués dans trois conditions : lors du passage d'un courant hyperpolarisant (tracés inférieurs), lors du passage du même courant avec shunt d'une résistance de 560 KΩ (tracés médians) et dans les conditions normales (tracés supérieurs).

On a indiqué sur la figure 53, les valeurs des variations de la résistance de membrane au cours du PA par rapport à celle correspondant au potentiel diastolique post-systolique. En effet, il convient de ne pas effectuer les mesures par rapport au niveau diastolique présystolique car elles peuvent, à cause de l'existence de l'artéfact de stimulation, être plus ou moins erronées.

../...



- Figure 53 -

Mesure des variations de la résistance membranaire au cours de PA ventriculaires normaux de Rat (tracés A)et de Cobaye (tracés B). (Utilisation d'une microélectrode et d'un courant constant):

Tracés inférieurs : PA enregistrés lors du passage d'un courant hyperpolarisant.

Tracés médians : PA enregistrés lors du passage du même courant hyperpolarisant avec shunt d'une résistance de 560 KΩ

Tracés supérieurs : PA normaux enregistrés en absence de passage du courant.

Echelles verticales : 100mV.

L'examen de la figure montre chez le Cobaye, que la résistance membranaire est notablement plus importante (200 à 250.000 Ω) au sommet du plateau du PA que pendant la diastole. Elle diminue ensuite progressivement au cours de la repolarisation.

Chez le Rat, les variations de résistance systolique par rapport à la valeur diastolique paraissent nettement moins marquées; on note, en effet, dans le cas de la figure, une augmentation systolique d'environ 75.000 Ω par rapport à la résistance diastolique.

- Mesure des variations de résistance membranaire utilisant une seule microélectrode et un courant sinusoïdal :

Notre but est en définitive de mettre en évidence des variations de résistance membranaire au cours de modifications ioniques du milieu extracellulaire, c'est à dire lors d'expériences relativement durables; nous avons pour cela, renoncé à l'emploi des courants constants. Ces courants présentent à la longue des risques de perturbations des propriétés membranaires et de la résistance des microélectrodes. Nous avons préféré utiliser des courants sinusoïdaux de fréquence assez faible pour que n'interviennent pas les effets capacitifs membranaires (fréquence de 40 hertz).

Le montage employé est représenté à la figure 5; il s'agit d'un pont de Wheastone qui n'est jamais totalement équilibré afin de permettre d'obtenir : soit une diminution de l'amplitude des ondes sinusoïdales s'il s'agit d'une diminution de la résistance membranaire, soit une augmentation de cette amplitude s'il s'agit d'une augmentation de résistance.

../...

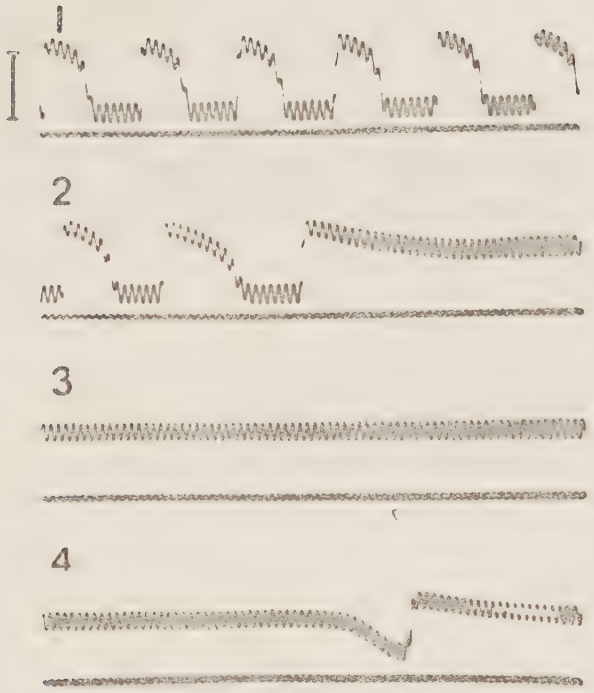
Nous avons étudié les modifications de la résistance membranaire au cours du PA lors de l'action d'un milieu sans calcium et sans magnésium en injectant de l'E.D.T.A. (1 ml à 0,01 mM/l) dans la circulation coronaire. Sur la même préparation, préalablement perfusée par un milieu hypocalcique (0,10 mM/l), nous avons également étudié les variations de la résistance diastolique lors d'injections de calcium et de magnésium.

La figure54 montre les effets de la privation du calcium et du magnésium sur la résistance membranaire au cours du PA. Le tracé 1 de la figure correspond au milieu normal; les tracés 2, 3 et 4 aux effets de l'E.D.T.A. Cette préparation se caractérise dans les conditions normales par une résistance membranaire systolique inférieure à celle de la diastole. Le tracé 2 montre que le "blocage" du plateau correspond, après une diminution initiale de la résistance membranaire analogue à celle du PA normal, à une augmentation ultérieure de cette résistance (tracé 3). Une nouvelle diminution précède par contre la repolarisation (tracé 4).

Les figures 55 et 56 montrent les variations de la résistance membranaire diastolique lorsqu'on injecte du calcium ou du magnésium dans la circulation coronaire du ventricule de Cobaye préalablement perfusé par un milieu hypocalcique privé de magnésium , (0,10 mM/l).

L'injection de 1 ml d'un milieu sans calcium contenant 2,16 mM/l de chlorure de magnésium augmente considérablement la résistance diastolique (tracé 2, figure 55). En effet, le tracé montre,

../...



- Figure 54 -

Effets de l'E.D.T.A (injection de 1 ml à la concentration de 0,01 mM/l) sur le PA et la résistance membranaire de la fibre ventriculaire de Cobaye.

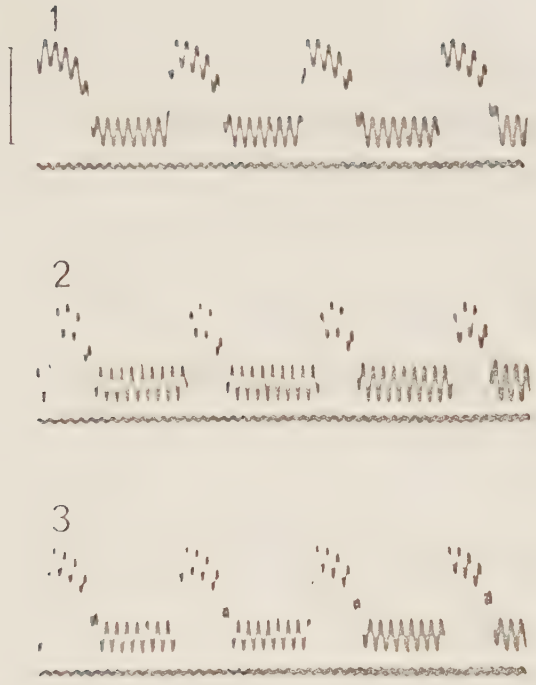
en 1 : témoin

en 2 : injection de l'EDTA

en 3 : blocage du plateau du PA

en 4 : fin de blocage du plateau du PA.

Echelle verticale : 100 mV.

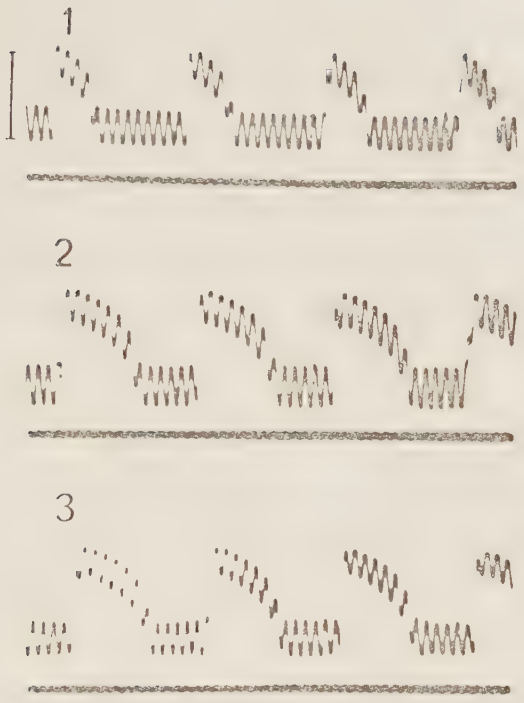


- Figure 55 -

Effets d'une injection de chlorure de magnésium (1 ml à 2,16 mM/l) sur le PA et la résistance membranaire d'une fibre ventriculaire de coeur de Cobaye perfusé par un milieu hypocalcique (0,10 mM/l de chlorure de calcium), privé de magnésium.

en 1 : témoin
en 2 : 15 s après l'injection de magnésium
en 3 : 30 s après l'injection de magnésium

Echelle verticale : 100 mV.



- Figure 56 -

Effets d'une injection de chlorure de calcium (1 ml à à 2,16 mM/l) sur le PA et la résistance membranaire d'une fibre ventriculaire de coeur de Cobaye perfusé par un milieu hypocalcique (0,10 mM/l de chlorure de calcium) privé de magnésium.

en 1 : témoin

en 2 : 15 s après l'injection de chlorure de calcium

en 3 : 30 seconde après l'injection de chlorure de calcium

Echelle verticale : 100 mV.

Discussion.-

L'augmentation brusque de résistance au début du plateau du PA, plus particulièrement nette chez le Cobaye, suggère que la perméabilité au sodium diminue rapidement après la phase ascendante; cette diminution correspondrait à l'inactivation du transporteur de sodium. La valeur de la résistance devenant, dans la plupart des cas, rapidement supérieure à la valeur diastolique, suggère l'existence d'une diminution corrélative de perméabilité potassique.

Il est difficile de tirer de nos mesures de résistance membranaire, des arguments en faveur de la modification dans un sens ou dans un autre de telle ou telle perméabilité ionique, comparativement chez le Rat et le Cobaye.

On peut admettre qu'au cours du PA de Cobaye, la perméabilité sodique baisse rapidement à une valeur inférieure à celle de la perméabilité potassique diastolique; cette dernière perméabilité tombant simultanément à une valeur telle que le rapport desdeux perméabilités au cours du plateau reste voisin de celui qui s'établit au moment de la phase ascendante.

Chez le Rat, la décroissance de la perméabilité sodique pourrait être semblable à ce qu'elle est chez le Cobaye mais la décroissance corrélative de la perméabilité potassique devrait alors être moins importante pour expliquer l'existence d'une repolarisation particlle au moment du plateau; ce même phénomène expliquerait la moindre augmentation de résistance membranaire au cours du plateau du PA de Rat.

../...

Rien ne permet pourtant de dire que l'évolution de la perméabilité sodique soit la même chez le Rat que chez le Cobaye; cependant, s'il en était ainsi, on pourrait comprendre que la moindre diminution systolique de perméabilité potassique qui s'y trouverait associée, s'accompagnerait d'une perte potassique supérieure lors de la contraction. Ceci pourrait indirectement expliquer l'amplitude généralement supérieure de la contraction cardiaque du Rat à celle du Cobaye.

Le fait que la résistance systolique soit ou ne soit pas plus élevée que la résistance diastolique peut s'expliquer par un retour plus ou moins rapide de la perméabilité sodique à sa valeur initiale; il faut obligatoirement admettre, dans ce cas, que la perméabilité potassique évolue de telle sorte que le rapport $\frac{P}{}$ des deux perméabilités soit conservé.

En milieu sans calcium et sans magnésium, le plateau du PA se maintient à un niveau peu différent de la polarisation nulle alors que la résistance membranaire prend une valeur peu différente de la valeur diastolique. Ceci implique une diminution de perméabilité potassique associée à une augmentation de perméabilité sodique par rapport aux valeurs diastoliques.

L'addition temporaire, soit de calcium, soit de magnésium (sous forme d'injections), à un milieu hypocalcique privé de magnésium, se solde par une augmentation marquée de la résistance membranaire diastolique ainsi que de la résistance systolique sans variation immédiate, importante de la polarisation de repos.

../...

On peut toutefois remarquer que l'augmentation est surtout diastolique dans le cas de l'addition de calcium; elle est à la fois diastolique et systolique lors de l'addition de magnésium.

Ces derniers phénomènes pourraient s'expliquer par unblocage des perméabilités sodique et potassique au cours de la diastole; à la systole le blocage de la perméabilité sodique serait moindre avec le calcium qu'avec le magnésium. Ainsi le magnésium freinerait davantage le développement d'un PA durable et de grande amplitude.

Ces expériences faites à l'aide d'injections brèves ne peuvent rendre compte des faits survenant lors d'actionsdurables des milieux hypocalciques ou hypomagnésiens. Il n'est pas interdit de penser que les dépolarisations progressives observées alors soient dues à un blocage de la perméabilité potassique supérieur à celui affectant la perméabilité sodique.

- DISCUSSIONS -

et

- CONCLUSIONS GENERALES -

Nous avons montré au cours des chapitres précédents que le myocarde de Rat et celui de Cobaye présentent d'importantes différences de sensibilité à la plupart des ions que nous proposons d'attribuer à des différences de perméabilitésmembranaires.

On sait qu'il existe deux théories indépendantes attribuant chacune à un ion différent le rôle essentiel dans la détermination de la force contractile du coeur: la première, celle de HAJDU (1953) fait jouer un rôle important au potassium. Cet auteur considère que la contraction cardiaque est d'autant plus importante, entre certaines limites, que la concentration ionique intracellulaire (essentiellement la concentration potassique) est plus faible. L'autre théorie, celle de NIEDERGERKE et LUTTGAU (1957), fait jouer le rôle important au calcium. Ces auteurs, reprenant et développant les conceptions de MOULIN et WILBRANDT (1955) considèrent que l'entrée de calcium dans les cellules déclenche le phénomène contractile et que la tension développée par les fibres est d'autant plus grande que la pénétration d'ions calcium est plus importante.

Nous avons cherché en utilisant l'une ou l'autre de ces théories, quelle était celle qui paraissait la plus apte à expliquer l'ensemble des phénomènes observés.

On peut évidemment expliquer les effets inotropes positifs des milieux hyposodiques et hypercalciques en faisant appel à l'hypothèse de LUTTGAU et NIEDERGERKE. Les milieux hypercalciques augmenteraient l'entrée de calcium dans les fibres par simple accroissement du gradient de concentration transmembranaire; les milieux

../...

hyposodiques aboutiraient au même résultat par diminution de la compétition sodium-calcium. La même hypothèse paraît capable d'expliquer l'action inotrope positive des milieux hypopotassiques puisque THOMAS (1959) montre que ces milieux entraînent un accroissement de la pénétration de calcium dans les cellules. Si une telle hypothèse paraît acceptable pour expliquer les effets des milieux hypopotassiques sur le ventricule de Cobaye, elle est toutefois moins satisfaisante pour expliquer les effets de ces milieux sur le ventricule de Rat (les milieux peuvent être cardiodépresseurs lors d'une première perfusion).

Le fait que l'action des milieux hyposodiques puisse s'expliquer par une compétition calcium-sodium pour une même molécule de transporteur à calcium, ne doit pas faire perdre de vue l'existence d'une dépolarisation membranaire tardive que provoquent ces milieux. Une telle dépolarisation suggère une diminution du contenu potassique intracellulaire qui s'expliquerait d'elle-même si l'on supposait, en accord avec l'hypothèse de HAJDU, que les milieux hyposodiques exercent leur effet inotrope positif et provoquent le développement d'une contracture ultérieure par diminution de la concentration intracellulaire en ions potassium.

L'action des milieux hyperpotassiques devrait dans l'hypothèse de LÜTTGAU et NIEDERGERKE se traduire par une perte de calcium intracellulaire ou par une moindre entrée de cet ion à chaque PA. Ceci pourrait évidemment s'expliquer par le raccourcissement et la diminution d'amplitude des réponses électriques mais cependant

../...

HOLLAND, KLEIN et BRIGGS (1959) observent que l'oreillette de Lapin paraît gagner du potassium en milieu hyperpotassique. Ce fait est en parfait accord avec la théorie de HAJDU.

Un fait doit être précisé lorsqu'on examine la théorie de NIEDERGERKE ET LUTTGAU à la lumière de la théorie ionique d'HODGKIN et HUXLEY. Ces derniers auteurs attribuent l'entrée du sodium dans les cellules lors de la dépolarisation à un transporteur calcique de nature indéterminé. NIEDERGERKE et LUTTGAU admettent l'existence d'un transporteur à calcium capable également de se charger de sodium. On est tenté d'admettre que ces deux transporteurs n'en font qu'un. Cette opinion est cependant peu vraisemblable. Dans l'hypothèse d'un seul transporteur, en effet, les milieux hypercalciques en bloquant au profit du calcium les sites du transporteur devraient freiner l'entrée sodique et provoquer en conséquence une diminution d'amplitude du PA. L'effet inverse s'observe en réalité ce qui conduit à admettre l'existence de deux transporteurs différents, localisés peut être en deux régions différentes de la membrane cardiaque (l'un au niveau du sarcolemme, l'autre au niveau du système tubulaire transverse).

La théorie de LUTTGAU et NIEDERGERKE est, on l'a vu, susceptible d'expliquer une partie importante des phénomènes généralement observés, à l'exception d'un petit nombre d'entre eux. La théorie de HAJDU peut tout aussi bien expliquer les phénomènes dans la plupart des cas. On ne peut cependant écarter l'observation fondamentale selon laquelle, aucune contraction et aucune contracture ne semblent pouvoir se manifester en absence d'ions calcium.

../...

Cet ensemble de constations suggère la possibilité de considérer ces deux théories comme complémentaires.

Dès 1959, KLEIN et HOLLAND ont montré que, dans certains cas, l'addition de calcium provoque, outre la pénétration accrue de cet ion dans les cellules, une suppression de l'accumulation intracellulaire de potassium. Nous retiendrons l'hypothèse d'un tel couplage systématique entre la fuite potassique et l'entrée calcique qui permet d'interpréter l'ensemble de nos observations. Notons que cette hypothèse n'est pas nouvelle. Elle a été suggéré voici une dizaine d'années par divers auteurs (Mc BROOKS et Coll., 1955, etc...)

L'interprétation des différences de sensibilité aux ions des myocardes de Rat et de Cobaye exige quelques hypothèses supplémentaires. Nous avons vu que les milieux hyposodiques sont moins tonicardiaques et ultérieurement plus vite cardiodépresseurs sur le ventricule de Rat que sur celui de Cobaye. Les milieux hypo potassiques ou hypercalciques sont fortement cardiotoniques chez le Cobaye, faiblement chez le Rat.

Si nous supposons que le Cobaye se distingue du Rat, dans les conditions normales, par une moindre aptitude à laisser pénétrer le calcium dans les cellules au cours de la systole électrique, il sera en conséquence plus éloigné de la zone de contractilité maximale. Les milieux hyposodiques ou hypercalciques favorisant l'entrée du calcium pourraient entraîner un accroissement de cette entrée proportionnellement plus important chez le Cobaye que chez le Rat.

../...

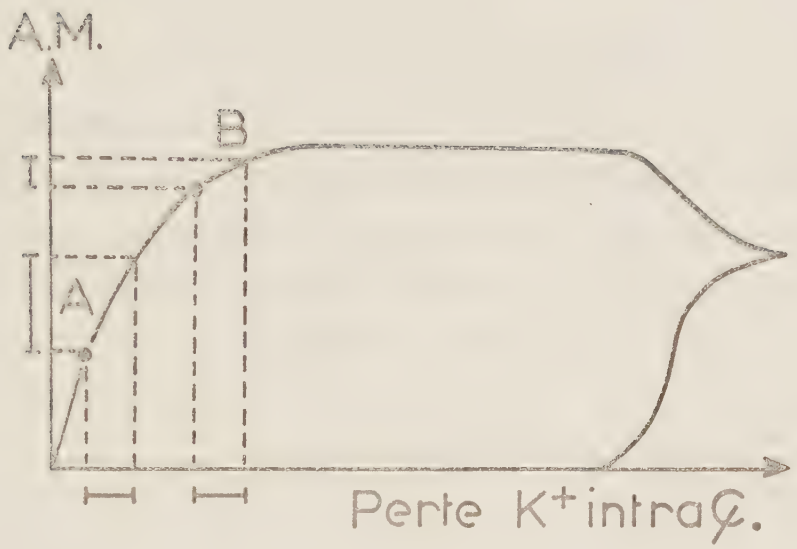
L'hypothèse de l'existence possible d'un couplage permanent entre l'entrée de calcium et la sortie de potassium entraînerait comme conséquence, une moindre richesse cellulaire en potassium, dans les conditions normales, des fibres ventriculaires de Rat que de celles de Cobaye. Là encore, le Rat pourrait avoir une concentration potassique intracellulaire proche de celle correspondant à la zone de contractilité maximale. Le Cobaye serait au contraire loin de cette concentration. La figure 57 présente un schéma explicitant cette hypothèse.

L'action différente des milieux hyper et hypopotassiques sur les deux espèces étudiées nous paraît pouvoir s'expliquer par une différence de perméabilisation membranaire au potassium que provoque selon CARMELIET (1960) un excès de cet ion.

Nous supposerons que le potassium perméabilise fortement la membrane à lui-même chez le Rat mais qu'il perméabilise faiblement cette membrane chez le Cobaye. Les milieux hypopotassiques diminueraient à l'inverse fortement cette perméabilité chez le Rat et la laisseraient peu touchée chez le Cobaye.

Selon cette dernière hypothèse, la diminution du gradient transmembranaire pour le potassium, produite par un enrichissement extracellulaire en cet ion, serait compensée chez le Rat par une augmentation de perméabilité. Il s'ensuivrait une fuite peu modifiée à chaque systole et par conséquent un maintien de la concentration intracellulaire en potassium et un maintien de l'amplitude de la contraction. Selon les cas, on pourrait même observer une fuite potassique accrue accompagnée alors d'un effet inotrope positif. Chez le Cobaye, au

../...



- Figure 37 -

Schéma pouvant expliquer les différences de sensibilité aux ions des myocardes ventriculaires de Rat et de Cobaye.

Le point A correspondrait au ventricule de Cobaye dans les conditions normales; le point B à celui de Rat.

En ordonnées : Amplitude de la contraction.

En abscisses : Perte de potassium intracellulaire.

contraire, la diminution du gradient transmembranaire pour le potassium, n'étant pas compensée par une hyperperméabilité, se traduirait dans notre hypothèse par une diminution de la fuite systolique de potassium donc par un gain cellulaire en cet ion et par conséquent, par un effet fortement inotrope négatif.

L'étude des ions magnésium nous a conduit à confirmer qu'ils ne peuvent en aucun cas se substituer aux ions calcium dans le déclenchement des phénomènes contractiles. Le strontium, par contre, semble capable de remplacer partiellement le calcium puisqu'il peut restaurer temporairement, au moins chez le Rat, la contraction cardiaque déprimée par un milieu hypocalcique.

On pourrait évidemment supposer que le strontium peut favoriser l'entrée de calcium, mais il est difficile d'expliquer alors qu'il conduit, en absence de cet ion, au développement d'une intense contracture. Il serait sans doute plus logique d'admettre qu'il est capable de pénétrer dans la cellule pour y déclencher le raccourcissement myofibrillaire, mais qu'il ne peut que difficilement être absorbé par le système de pompe à calcium localisée au niveau du réticulum ce qui rendrait compte de la contracture observée. On pourrait d'ailleurs, expliquer aussi bien la contracture en supposant que le strontium entrave le fonctionnement de la pompe à potassium, ce qui est en accord avec les observations de THOMAS (1957) selon lesquelles le ventricule de Grenouille perd du potassium en présence de strontium. Le strontium pourrait exercer au niveau du sarcolemme un effet analogue à celui du calcium puisqu'il est capable d'empêcher partiellement et temporairement la dépolarisation produite par les milieux sans calcium. Il est à

../...

noter que l'addition d'une faible quantité de calcium, insuffisante à elle seule pour empêcher la dépolarisation membranaire, devient efficace lorsqu'elle agit en présence de strontium. On peut imaginer que le strontium, comme le calcium, augmenterait la perméabilité membranaire au potassium.

L'étude comparative des effets des ions calcium et magnésium sur l'activité électrique membranaire nous a conduits à distinguer des effets initiaux transitoires et des effets secondaires se développant plus lentement. Ainsi si l'on fait agir sur le myocarde de Cobaye, perfusé par un milieu hypocalcique privé de magnésium, une solution contenant la concentration normale en calcium, on observe, dans un premier temps, un allongement de la réponse sans repolarisation puis, une repolarisation progressive. Le magnésium agissant dans les mêmes conditions provoque les effets inverses à savoir; un raccourcissement du PA associé à une diminution de l'inversion du potentiel et à une dépolarisation diastolique ultérieure. Les deux ions provoquent immédiatement une augmentation analogue de la résistance membranaire diastolique. Nous n'avons pas pu suivre leurs effets ultérieurs sur la résistance électrique du fait des risques d'artéfacts. Pendant le plateau du PA, la résistance électrique membranaire paraît plus élevée en présence de magnésium qu'en présence de calcium.

On peut supposer que les ions calcium et les ions magnésium produisent dans l'immédiat une diminution analogue des perméabilités sodique et potassique au cours de la diastole (maintien initial du potentiel diastolique) tandis qu'au cours du PA, le magnésium freinerait la perméabilité sodique (PA de moindre amplitude) alors que le

../...

calcium semble la favoriser (PA d'amplitude accrue).

Au bout d'un certain temps, le blocage des perméabilités diastoliques sous l'action du magnésium pourrait devenir prédominant pour le potassium entraînant la dépolarisation observée; pour le calcium, l'effet inverse pourrait se manifester.

Un point nous a paru digne d'intérêt, c'est l'extrême sensibilité de la membrane cardiaque au calcium. Elle est en effet capable de déceler des traces de calcium aussi faibles que la dizaine de micromolécules par litre. Nous nous sommes fréquemment servis de ce test pour déceler des traces de calcium dans l'eau distillée.

- RESUME -

Le but du présent travail a été d'étudier le rôle des ions sur le fonctionnement myocardique ventriculaire de Rat et de Cobaye. Nous avons opéré sur le coeur isolé, perfusé à 24°C selon la technique de LANGENDORFF.

Les effets des ions sodium, potassium et calcium se sont révélés différents chez les deux espèces. De façon générale, nous avons observé, lors des variations de la concentration de ces trois ions dans le liquide de perfusion que :

- Les variations d'amplitude de la contraction ventriculaire sont plus importantes chez le Cobaye que chez le Rat. Les milieux hyposodiques, hypercalciques et hypopotassiques sont en effet fortement tonicardiaques chez le Cobaye, faiblement chez le Rat. A l'inverse, les milieux hypocalciques et hyperpotassiques (nous n'avons pas étudié les milieux hypersodiques pour des raisons que nous avons exposées dans le texte) sont très cardiodépresseurs chez le Cobaye et ne le sont que faiblement chez le Rat.

- Les modifications de l'activité électrique ventriculaire élémentaire sont également différentes chez les deux espèces considérées. Les ions calcium exercent surtout leur action sur la durée du potentiel d'action (PA) chez le Cobaye et sur l'amplitude de son plateau chez le Rat. Les ions potassium agissent par contre aussi bien sur la durée que sur l'amplitude de la réponse électrique desdeux espèces considérées: les milieux hyperpotassiques diminuent la durée et l'amplitude du potentiel d'action mais celui-ci disparaît pour des concentrations

.../...

plus faibles chez le Cobaye que chez le Rat. Les milieux hypopotassiques sont hyperpolarisants chez les deux espèces étudiées alors qu'ils sont dépolarisants sur certains tissus.

Pour expliquer les différences de sensibilité aux ions des myocardes ventriculaires de ces deux espèces, nous avons admis :

- l'existence lors de la systole d'un couplage entre l'entrée de calcium et la sortie de potassium.

- des perméabilités ioniques différentes chez le Rat et chez le Cobaye en particulier pour le calcium; la perméabilité systolique pour cet ion est supposée plus forte chez le Rat que chez le Cobaye.

- l'hypothèse que la perméabilité potassique est moins dépendante chez le Cobaye que chez le Rat de la concentration extracellulaire en potassium (cette hypothèse explique l'effet plus marqué des milieux hypo ou hyperpotassiques sur la contraction cardiaque du Cobaye).

L'étude comparative des ions divalents montre que :

- la privation d'ions calcium et magnésium entraîne un arrêt de la contraction et un allongement considérable du plateau du potentiel d'action (particulièrement net sous l'action de l'E.D.T.A.); cet allongement correspond à une diminution de perméabilité potassique et à une augmentation de perméabilité sodique par rapport aux valeurs diastoliques.

- en absence de magnésium, la concentration en calcium conditionne différemment la durée du potentiel d'action des ventricules

../...

de Rat et de Cobaye. Le potentiel d'action du Rat est raccourci, celui de Cobaye allongé pour les concentrations en calcium de l'ordre de 50 à 30 % de la concentration normale; au contraire, pour les concentrations de 1 à 20%, la durée du potentiel d'action de Rat est allongée et celle de Cobaye considérablement raccourcie. Ces résultats montrent un nouvel aspect des différences des fonctionnements cardiaques du Rat et du Cobaye et mettent d'autre part en lumière l'influence de doses infimes de calcium sur l'activité électrique ventriculaire.

- le remplacement équimoléculaire du calcium par du magnésium dans la liquide de perfusion conduit à la disparition de la contraction, à une dépolarisation et à un raccourcissement du potentiel d'action. Le magnésium est donc incapable de remplacer le calcium et ne peut par conséquent être considéré comme un "calcium faible". Le magnésium exerce d'ailleurs une action opposée à celle du calcium lorsqu'on se place dans des conditions capables de faire apparaître son effet propre c'est à dire en milieu hypocalcique privé de magnésium; dans ces conditions, le magnésium diminue l'amplitude du potentiel d'action et raccourcit sa durée tandis que le calcium provoque les effets inverses. Le magnésium agirait en diminuant les perméabilités sodique et potassique.

-le strontium semble capable de remplacer partiellement le calcium au niveau des mécanismes contractiles puisqu'il peut restaurer, temporairement au moins chez le Rat, la contraction cardiaque déprimée par un milieu hypocalcique. Il peut également remplacer en partie cet ion au niveau de la membrane excitable puisqu'il est capable de prévenir la dépolarisation produite par l'absence de calcium ce dont est incapable le magnésium. Il allonge, à l'inverse du calcium, le potentiel d'action ventriculaire. On peut imaginer que le strontium augmente comme le calcium la perméabilité potassique.

- BIBLIOGRAPHIE -

ANTONI, H., ENGSTFELD, G. et FLECKENSTEIN, A. (1962)
Die Mg^{++} - Lähmung des isolierten Froschmyokards.
Ein Beitrag zur Frage der Beziehung zwischen Aktionspotential und Kontraktion.
Arch.ges Physiol., 275, 507-25.

ARBORELIUS et ZOTTERMANN (1920)
cité par HERMANN, H. (1932).

ATHANASIU, J. (1923)
L'énergie nerveuse motrice du coeur et la nature de la contraction du myocarde.
C.R. Acad.Sci., 177, 783-786.

AUBERT, H. (1881)
Untersuchungen über die Irritabilität und Rythmizität des nervenhaltigen und nervenlosen Froschherzen.
Pflüger's Arch. ges Physiol., 26, 450-460.

BERNSTEIN, J. (1912)
Elektrobiologie; die Lehre von den electrischen Vorgängen im Organisms auf moderner Grundlage dargestellt.
Braunschweig, F. Vieweg et Sohn.

BERNSTEIN, J. et TSCHERMAK, A. (1906)
Untersuchungen zur thermodynamik der elektrischen ströme.
Pflüger's Arch. ges Physiol., 112, 439.

BIEDERMANN, W. (1895)
Elektrophysiologie
Iena. Gustav Fisher.

BOEHM, R. (1914)
Uber das Verhalten des isolierten Froschherzens bei reiner Salzdiät.
Arch. Exper. Path. Pharmak., 75, 230-316.

BORUTTAU , H. (1913)
Beiträge zur Erklärung der Endzacken im elektrokardiogramm.
Arch. f. Physiol., 519-540.

../...

BOWDITCH, H.P. (1871)
Uber die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern der Herzen zeigen.
Arbeiten aus der physiologischen Anstalt., Leipzig, 6, 139-176.

BRADY, A.J. et WOODBURY, J.W. (1957)
Effects of sodium and potassium on repolarization in Frog ventricular fibers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 65, 687-692.

BROCKS, C.Mc.C., HOFFMAN, B.F., SUCKLING, E.E. et ORIAS, O. (1955)
Excitability of the heart.
Grune et Stratton, N.Y. et Lond.

BURDON-SANDERSON, J. et PAGE, F.J.M. (1880)
On the time relation of the excitatory process in the ventricle of the heart of the Frog.
J. Physiol., Lond., 2, 384-435.

BURGEN, A.S.V. et TERROUX, K.G. (1953)
The membrane resting and action potentials of the Cat auricle.
J. Physiol., Lond., 119, 139-152.

BUSQUET, (1922)
cité par HERMANN, H. (1932)

BUSQUET et PACHON (1907)
Cité par HERMANN, H. (1932)

BUSQUET et PACHON (1909)
cité par HERMANN, H. (1932)

CARMELIET, E. (1959)
Effets de la substitution des ions chlorure sur le potentiel de membrane des fibres de Purkinje.
Helv. physiol. pharmacol.Acta, 17, n°18.

../ .

CARMELIET, E. (1960)
L'influence de la concentration extracellulaire du K sur la perméabilité de la membrane des fibres de Purkinje de Mouton pour les ions ^{42}K.
Helv. physiol. pharmacol. Acta, 18, C 15-C16.

CARMELIET, E. (1961)
Chloride and potassium permeability in cardiac Purkinje fibres.
Ed. Arscia, S.A., Bruxelles.

CLARK (1920)
cité par HERMANN, H. (1932)

CHEVAL, J. (1966)
Changeur d'impédance à transistor à effet de champ. Electronique et électromécanique appliquée à la physiologie.
Bull. d'information technique CNRS, n°2, Mai.

COLE, K.S. et CURTIS, H.J. (1938)
Electric impedance of Nitella during activity.
J. gen. Physiol., 22, 37-64.

CORABOEUF, E. (1960)
Aspects cellulaires de l'électrogenèse cardiaque chez les vertébrés.
J. Physiol., Paris, 52, 323-417.

CORABOEUF, E. (1963)
"Le muscle cardiaque"
Chap. Extrait Physiol., CH. KAYSER, Flammarion.

CORABOEUF, E., BOISTEL, J., GARGOUIL, Y.M., LAPLAUD, J. et GALAND, G. (1959).
Hyperpolarisation transmembranaire au niveau du tissu conducteur du coeur de Mammifères.
C.R.Soc.Biol., 153, 445-450.

../...

CORABOEUF, E., BRETON, D., RISPAL, L. et ZACOUTO, F. (1965)
La potentiation post-stimulative, modalité de réponse du coeur à une période d'activité rapide.
Réan. Org. artif., 2, 1, 21-38.

CORABOEUF, E., GALAND, G., WALLON, G. et GARGOUIL, Y.M. (1959)
Effets de milieux hyposodiques sur l'activité électrique du coeur isolé de Mammifère.
C.R. Soc.Biol., 153, 1837.

CORABOEUF, E. et GARNIER, D. (1960)
Action de l'acétylcholine sur le coeur isolé de Cobaye soumis à des milieux privés de calcium et de magnésium.
C.R. Soc.Biol., 154, 1601.

CORABOEUF, E. et GARNIER, D. (1961)
Action des milieux privés de Ca^{++} et de Mg^{++} sur l'activité électrique et mécanique du coeur isolé de Rat et de Cobaye.
J. Physiol., Paris, 53, 304-306.

CORABOEUF, E., KAYSER, Ch. et GARGOUIL, Y.M. (1956)
La repolarisation du myocarde au cours de l'hypothermie chez trois expèces de Mammifères : Cobaye, Spermophile et Rat blanc.
C.R. Acad. Sci., 243, 1673-1676.

CORABOEUF, E. et OTSUKA, M. (1956)
L'action des solutions hyposodiques sur les potentiels cellulaires de tissu cardiaque de Mammifères.
C.R. Acad. Sci., 243, 441-442.

CORABOEUF, E. et WEIDMANN, S. (1949a)
Potentiel de repos et potentiel d'action du muscle cardiaque mesurés à l'aide d'électrodes intracellulaires.
C.R. Soc.Biol., 143, 1329-1331.

CORABOEUF, E. et WEIDMANN, S. (1949b)
Potentiels d'action du muscle cardiaque obtenus à l'aide de microélectrodes intracellulaires. Présence d'une inversion de potentiel.
C.R. Soc. Biol., 143, 1360-1361.

../...

CORABOEUF, E., ZACOUTC, F., GARGOUIL, Y.M. et LAPLAUD, J. (1958)
Mesure de la résistance membranaire du myocarde ventriculaire de Mammifères au cours de l'activité.
C.R. Acad.Sci., 246, 2934-2937.

CHAUVEAU, A. et MAREY, E. (1861)
Physiologie des mouvements du coeur.
Gaz. Méd., Paris, 673-674.

CRANEFIELD, P.F., EYSTER, J.A. et GILSON, W.E. (1951)
Effect of reduction of external sodium chloride on the injury potentials of cardiac muscle.
Amer.J. Physiol., 166, 269-272.

CRANEFIELD, P.F., HOFFMAN, B.F., LEPESCHKIN, E., SURAWICZ, B. et HERRLICH, H. (1957).
Comparison of monophasic action potentials recorded by intracellular and suction electrodes.
Fed. Proc., 16, 27-27.

CRANEFIELD, P.F. et HOFFMAN, B.F. (1958)
Electrophysiology of single cardiac cells.
Physiol. Rev., 38, 41-76.

CURTIS, H.J. et COLE, K.S. (1940)
Membrane action potentials from the Squid giant axon.
J. Cell. Comp. Physiol., 15, 147-157.

CURTIS, H..J. et COLE, K.S. (1942)
Membrane resting and action potentials from the Squid giant axon.
J. Cell. Comp. Physiol., 19, 135-144.

de CYON (1866)
cité par HERMANN, H. (1932)

DALY, I. de B. et CLARK, A.J. (1921)
The action of ions upon the Frog's heart.
J. Physiol., Lond., 54, 367-383.

../...

DAVIES, F., DAVIES, R.E., FRANCIS, E.T.B. et WHITTAM, R. (1952)
The sodium and potassium content of cardiac and other tissues of the ox.
J. Physiol., Lond., 118, 276-281.

DASTRE et MORAT (1877)
cité par HERMANN, H. (1932)

DECK et TRAUTWEIN (1965)
Ionic currents in cardiac excitation.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 280, 63-80.

DELEZE, J. (1959)
Perfusion of a strip of mammalian ventricle - Effects of K rich and Na deficient solutions on transmembrane potentials
Circul. Res; 7, 461-465.

De MELLO, W.C. (1963)
Role of chloride ions in cardiac action and pacemaker potentials.
Amer.J. Physiol., 205, 567-75.

DRAPER, M.H. et WEIDMANN, S. (1951)
Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular electrode.
J. Physiol., Lond., 115, 74-94.

DOWALL Mc.R.J.S., MUNRO, A.F. et ZAYAT, A.F. (1955)
Sodium and cardiac muscle.
J. Physiol., Lond., 130, 615-624.

ECKHARD, (1958)
cité par HERMANN, H. (1932)

EINTHOVEN, W. (1903)
Die Galvanometrische Registrierung des menschlichen, EKG'e, zugleich eine Beurteilung der Anwendung.
Pflüger's Arch. ges. Physiol., 99, 472-480.

EINTHOVEN, W. (1906)
Le télécardiogramme.
Arch. int. Physiol., 4, 132-164.

../...

ENGELMANN, T.H.W., (1875)
Ueber die Leitung der Erregung im Herzmuskel.
Pfluger's Arch. ges. Physiol., 11, 465-480.

ENGELMANN, T.H.W., NUEL et PEKELHARING (1873)
Over de electromotorische Verschijnselen van het hart.
Proc. Verb. d. Koninkl, Ned.Akad.d.Wetenschap., Amsterdam, 28 Juin, 2-3.

FALK, G. et LANDA, J.F. (1960)
Prolonged response of skeletal muscle in the absence of penetrating anions.
Amer.J. Physiol., 198, 289-299.

FATT, P. et KATZ, B. (1951)
An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode.
J. Physiol., Lond., 115, 320-370.

FATT, P. et KATZ, B. (1953)
The electrical properties of crustacean muscle fibres.
J. Physiol., Lond., 120, 171 - 204.

FREDERICQ, H. (1927)
Aspects actuels de la physiologie du myocarde.
1ère série, 1, 160, Paris
Presses Univ. France.

FREDERICQ, L. (1905-1906)
Sur la forme de la contraction du muscle ventriculaire.
Arch. Int. Physiol., 3, 385-395.

GARB, S. (1951)
The effects of potassium, amonium, calcium, strontium and magnesium on the electrogram and myogram of mammalian heart muscle.
J. Pharmacol. and Exper. Therap., 101, 317-326.

GARCIA RAMOS, J. et ROSENBLUETH, A. (1947)
Los affectos de la Acetilcolina y del ion potasio sobre el musculo auricular del Mamifero.
Arch. del Inst. Cardiol., Mexico, 17, 384-405.

../...

GARGOUÏL, Y.M. (1958)
Relation entre l'activité électrique cellulaire et globale du coeur et certains aspects de son métabolisme.
Thèse Sciences, Poitiers.

GARGOUÏL, Y.M., TRICOCHE, R. et BERNARD, C. (1963)
Evaluation, au cours de l'activité, de la résistance membranaire ventriculaire. Utilisation de deux microélectrodes jumelées.
C.R. Acad. Sci., 257, 1801-1803.

GETTES, L.S., SURAWICZ, B. et SHIUE, J.C. (1962)
Effect of high K, low K and quinidine on QRS duration and ventricular action potential.
J. Physiol., Lond., 203, 1135-1140.

GRAHAM, J. et GERARD, R.W. (1946)
Membrane potentials and excitation of impaled single muscle fibers.
J. Cell. Comp. Physiol., 28, 99-117.

GOSSWEILLER, N., KIPPER, K., PORETTI, G. et RUMMEL, W. (1954)
Der Einfluss von Calcium auf dem Kalium. Austritt aus Muskelgewebe
Pfluger's Arch., 260, 154-160.

GOTO, M., ABE, Y. et KAWATA, H. (1961)
An analysis of the intracellular action potential of the cardiac muscle. II - Separation of plateau from the spike component.
J. Med. Sci., 12, 187-195.

GREENE, Ch. W. (1898)
Amer.J. Physiol., 99, II

GREENE, (1899)
cité par HERMANN, H. (1932)

../...

GRUPP, G. (1963)
Potassium exchange in the Dog heart in situ.
Circul. Res., 13, 279-289.

GUILBAULT, P., CORABOEUF, E. et PADEL, Y. (1963a)
Action d'ions anormaux sur la contraction myocardique ventriculaire de la Roussette.
J. Physiol., Paris, 55, 2, 149-150.

GUILBAULT, P., CORABOEUF, E. et PADEL, Y. (1963b)
Effets d'ions anormaux sur le mécanogramme ventriculaire du coeur isolé de Roussette.
C.R. Soc. Biol., 157, 1378 - 1383.

GUTTMANN (1866)
cité par HERMANN, H. (1932).

HAJDU, S. (1953)
Mechanism of the staircase and contracture in ventricular muscle.
Amer.J. Physiol., 174, 371-380.

HAJDU, S. et SZENT GYÖRGYI, A. (1952)
Action of digitalis glucosides on isolated Frog heart.
Amer.J. Physiol., 168, 171-175.

HALL, A.E., HUTTER, O.F. et NOBLE, D. (1963)
Current voltage relations of Purkinje fibers in sodium-deficient solutions.
J. Physiol., Lond., 166, 225-240.

HARRIS, E.J. (1960)
Transport and accumulation in biological systems.
Lond., Butterworth, ed.

HARRIS, A.S. et MADJEREK, Z. (1948)
Effect of added calcium upon the intact, blood circulated Turtle heart.
Amer.J. Physiol., 153, 402.

HAZARD, R. (1959)
Précis de thérapeutique et de pharmacologie.
Masson, 1498 p.

HENROTTE, J.G., COSMOS, E. et FENN, W.O. (1960)
Ca exchange in isolated turtle ventricle.
Amer. J. Physiol., 199, 779-782.

HERING, (1915)
cité par HERMANN, H. (1932)

HERMANN, H. (1932)
Le Coeur
in ROGER et BINET, Traité Physiol. norm. path., Paris,
6, 19-351, Masson & Cie, éd.

HODGKIN, A.L. (1951)
The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle.
Biol. Rev., 26, 339-409.

HODGKIN, A.L. (1957)
Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres.
Proc. Roy. Soc., Lond., 148, 1-37.

HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1945)
Resting and action potentials in single nerves fibres.
J. Physiol., Lond., 104, 176-195.

HODGKIN, A.L., et HUXLEY, A.F. (1952 a)
Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo.
J. Physiol., Lond., 116, 449-472.

HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1952b)
The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo.
J. Physiol., Lond., 116, 473-496.

../...

HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1952c)
The dual effect of membrane potentiel on sodium conductance in the giant axon of Loligo.
J. Physiol., Lond., 116, 497-506.

HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1952d)
A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.
J. Physiol., Lond. , 117, 500-544.

HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F. et KATZ, B. (1952)
Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo.
J. Physiol., Lond., 116, 424-448.

HODGKIN, A.L. et RUSHTON, (1946)
The electrical constants of a Crustacean nerve fibre.
Proc. Roy. Soc. B., 133, 444.

HOFFA, M. et LUDWIG, G. (1850)
Einige neue versuche über Herzbewegung.
Zeitschr. rat. Med., 9, 107-144.

HOFFMAN, B.F., CRANEFIELD, P.F., LEPESCHKIN, E., SURAWICZ, B. et HERRLICH, H.C. (1959)
Comparison of cardiac monophasic action potentials recorded by intracellular and suction electrodes.
Amer.J. Physiol., 196, 1297-1301.

HOFFMAN, B.F. et SUCKLING, E.E. (1953)
Microelectrodes studies of repolarization in the Dog ventricle.
Proc. XIX Int. Physiol. Congress, Montreal, p.470.

HOFFMAN, B.F. et SUCKLING, E.E. (1956)
Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle.
Amer.J. Physiol., 186, 317-324.

HOLLAND, W.C., KLEIN, R.L. et BRIGGS, A.H. (1959)
Factors affecting action of acetylcholine on transmembrane flux of K in isolated Rabbit atria.
Amer.J. Physiol., 196, 478-482.

../...

HOLLAND, W.C. and LÜLLMANN, H. (1962)
Der Einfluss von Strophanthin und Barium-Ionen auf das Verhaltnis zwischen Kontraktranskraft des Herzens und Anderungen der extracellularen Calcium-Konzentration.
Arch. Exptl. Path. Pharmakol., 243, 495-500.

HUTTER, O.F. et NOBLE, D. (1959)
The influence of anions on impulse generation and membrane conductance in Purkinje and myocardial fibers.
J. Physiol., Lond., 147, 89-102.

HUTTER, O.F. et NOBLE, D. (1961)
Anion conductance of cardiac muscle.
J. Physiol., Lond., 157, 335-350.

HUXLEY, A.F. (1954)
Electrical processes in nerve conduction, in Ion transport across membranes, p.23.
N.Y., Academic Press.

KAHN, J.B., EAKIN, E. et LEVI, D.E. (1962)
Effects of ouabain and calcium on potassium balance of isolated Guinea-Pig ventricle.
Amer.J. Physiol., 203, 1130-34.

KATZ, B. (1948)
The electrical properties of the muscle fibre membrane.
Proc.Roy. Soc.Lond., 135, 506-534.

KAVALER, F. (1962)
Uniformity of the contractile response of ventricular muscle in high calcium Tyrode's solution.
Nature, 196, 4859, 1104-6.

KEYNES, R.D. (1954)
The ionic fluxes in Frog muscle.
Proc.Roy. Soc., Lond., 142, 359-382.

KLEIN, R.L. et HOLLAND, W.C. (1959)
Transmembrane potentials and fluxes in isolated Rabbit atria.
Amer.J. Physiol., 196, 1292-1296.

../...

KÖLLIKER, R.A. et MULLER, J. (1856)
Nachweis der negativen Schwankung des Muskelstroms am natürlich sich contrahierenden Muskel.
Verh. d. Physik. med. ges. in Würzbourg, 6, 528-533.

KOHM et PICK (1920)
cité par HERMANN, H. (1932)

KROGH, A., LINDBERG, A.L. et SCHMIDT-NIELSEN, B. (1944)
The exchange of ions between cells and extracellular fluid II : the exchange of potassium and calcium between the Frog heart muscle and the bathing fluid.
Acta Physiol. Scand., 7, 221-237.

LANGENDORFF, O. (1895)
Untersuchungen am überlebenden Saügethierherzen.
Pfluger's Arch. ges. Physiol., 61, 291-332.

LANGENDORFF, O. (1900)
cité par HERMANN , H. (1932)

LANGENDORFF, O. (1903)
cité par HERMANN, H. (1932)

LEPESCHKIN, E., SURAWICZ, B., HERRLICH, H.C. et HOFFMAN, B.F. (1957).
Correlation between the electrocardiogramm and the transmembrane action potential in potassium and calcium deficiency of the mammalian heart.
Circulation, 16, 906-907.

LIBBRECHT,(1920)
cité par HERMANN, H. (1932)

LING, G. (1948)
Effect of stretch on membrane potential on Frog muscle.
Fed. Proc., 7, 72-73.

LING, G. et GERARD, R.W. (1949)
The normal membrane potential of Frog sartorius fibers.
J. Cell. Comp. Physiol., 34, 383-396.

../...

LINGLE, D.J. (1900)

Amer.J. Physiol., 4, 265.

LOCKE, F.S. et ROSENHEIM, O. (1907)
Contributions to the physiology of the isolated heart. The consumption of dextrose by mammalian cardiac muscle.
J. Physiol., Lond., 36, 205-220.

LOEB, J. (1899)

Festschrift für Fick, 101.

LORKER, V., WALKER, J.L. et GREENE, E.A., MINIRIK, M.H. et PAK, M.J. (1962)
Phasic efflux of potassium from Frog ventricle.
Amer.J. Physiol., 203, 253-257.

LOWRY, O.H. (1943)
Electrolytes in the cytoplasm.
Biol. symp., 10, 233-245.

LÜTTGAU, H.C. et NIEDERGERKE, R. (1958)
The antagonism between Ca and Na ions on the Frog's heart.
J.Physiol., Lond., 143, 486-505.

MAREY, E. (1881)
La circulation du sang.
Masson, Paris, 745.

MONNIER, A.M. et DUBUISSON, M. (1934)
L'action des nerfs extrinsèques du coeur, considérée comme phénomène de subordination. Etude des variations de polarisation du myocarde sous l'action du vague (effet Gaskell) I et II.
Arch. int. Physiol., 38, 180-222.

MOULIN, M. et WILBRANDT, W. (1955)
Die Wirkung von Kalium und Calcium auf das Treppenphänomenon am Froschherzen.
Experientia, 11, 72-73.

../...

NASTUK, W.L. et HODGKIN, A.L. (1950)
The electrical activity of single muscle fibers.
J. Cell. Comp. Physiol., 35, 39-73.

NAYLER, W.G. et EMERY, P.F. (1962)
Effect of strontium on cardiac contractility and membrane resting potential.
Amer.J. Physiol., 203, 844-48.

NIEDERGERKE, R. (1955)
Local muscular shortening by intracellulary applied calcium.
J. Physiol., Lond., 128, 12-13.

NIEDERGERKE, R. (1956)
The potassium chloride contracture of the heart and its modification by calcium.
J. Physiol., Lond., 134, 584-599.

NIEDERGERKE, R. (1957)
The rate of action of calcium ions on the contraction of the heart.
J. Physiol., Lond., 138, 506-515.

NIEDERGERKE, R. et HARRIS, E.J. (1957)
Accumulation of calcium (or strontium) under conditions of increasing contractility.
Nature, 179, 1068-1069.

NIEDERGERKE, R. et LUTTGAU, H.C. (1957)
Calcium and the contraction of the heart. Antagonism between calcium and sodium ions.
Nature, Lond., 179, 1066-1067.

NOBLE, D. (1962)
A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials.
J. Physiol., Lond., 160, 317-352.

../...

OSTERHOUT, W.J.V. (1931)
Physiological studies of single plant cell.
Biol., Rev., 6, 369.

PERSSON, A. (1963)
The negative after potential of Frog skeletal muscle fibres.
Acta Physiol.Scand. 58, suppl.205, 1-30.

RINGER, S. (1883)
A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart.
J. Physiol., Lond., 4, 29-42.

RINGER, S. et SAINSBURY, H. (1883)

Practitioner, 31, 81.

RINGER, (1895)
cité par HERMANN, H. (1932)

ROBERTSON, W.v.B. et PEYSER, P. (1951)
Changes in water and electrolytes of cardiac muscle following epinephrine.
Amer.J. Physiol., 166, 277-283.

ROTHBERGER, C.J. et WINTERBERGER, H. (1911)
Uber die experimentelle Erzengung extrasystolischer Ventrikulärer Takykardie durch Accelerausreizung (Ein Beitrag zur Herzwirkung von Baryum und Calcium).
Arch. ges. Physiol., 142, 461-522.

SAKAI, (1914)
cité par HERMANN, H. (1932)

SCHIFF, J.M. (1850)
Der Modus der Herzbewegung
Arch. Physiol. Heilkunde, 11, 68.

../...

SCHUTZ, E. (1932)
Emphasische Aktionsströme vom in situ durchbluteten Säugetierherzen.
Z. Biol., 92, 441-452.

SCHUTZ, E. (1936)
Elektrophysiologie des Herzens bei einphasischer Ableitung.
Erg. Physiol., 38, 493-620.

SCHREIBER, S.S. (1956)
Potassium and sodium exchange in the working Frog heart.
Amer. J. Physiol., 185, 337-347

SHERROD, T.R. (1947)
Effects of digitalis on electrolytes of heart muscle.
Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 65, 89-90.

STEINBACH, M.B. et SPIEGELMAN, S. (1943)
The sodium potassium balance in Squid nerve axoplasme.
J. Cell. Comp. Physiol., 22, 187.

STEFANI, (1893)
Cardiovolume, pression péricardique et activité de la diastole.
Arch. ital. biol., 18, 119-155.

THOMAS, L.J. (1957)
An antagonism in the cation of calcium and strontium ions on the Frog's heart.
J. Cell. Comp. Physiol., 50, 249.

THOMAS, L.J. (1959)
Calcium exchange in the Frog's heart.
Meeting of the Soc. Gen. Physiol.

TRAUTWEIN, W. et KASSEBAUM, G. (1961)
On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pace-maker of the heart.
J. gen. Physiol., 45, 317-330.

../...

WALLER, A.D. (1887)
A demonstrative on man of the electromotrice changes accompanying the heart's beat.
J. Physiol., Lond., 8, 229-234.

WALLON, G. (1960)
Relation entre l'activité électrique et l'activité mécanique cardiaque. Action de divers agents physiques, ioniques et pharmacologiques.
Thèse Sciences, Poitiers.

WALLON, G., CORABOEUF, E. et GARGOUIL, Y.M. (1959)
Relation entre l'activité électrique et l'activité mécanique du coeur isolé de Mammifère perfusé par une solution sans sodium.
C.R. Soc. Biol., Paris, 153, 1575-1578.

WALTHER (1900)
cité par HERMANN, H. (1932).

WARE, F., BENNETT, A.L. et Mc INTYRE (1955)

Fed. Proc., 14, 158

WECKERS, L. (1906)
Propriétés du muscle cardiaque isolé de Chien.
Arch. Int. de Physiol., 4, 76-86.

WEIDMANN, S. (1951)
Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle.
J. Physiol., Lond., 115, 227-236.

WEIDMANN, S. (1952)
The electrical constants of Purkinje fibres.
J. Physiol., Lond., 118, 348-360.

WEIDMANN, S. (1955)
Effect of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibres.
J. Physiol., Lond., 129, 568-582.

../...

WEIDMANN, S. (1956a)
Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.
Medizinischer Verlag Hans Huber. Bern et Stuttgart.

WEIDMANN, S. (1956b)
Shortening of the cardiac action potential due to a brief injection of KCl following the onset of activity.
J. Physiol., Lond., 132, 157-163.

WEIDMANN, S. (1957a)
Resting and action potentials of cardiac muscle.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 65, 663-678.

WEIDMANN, S. (1957b)
Transport of ions across cardiac membranes; in Q.R. MURPHY, Metabolic aspects of transport across celle membranes.
Madison . Wisconsin Press, U.S.A., 115-125.

WEIDMANN, S. (1959)
Effect of increasing the calcium concentration during a single heart beat.
Experientia, Basel, 15, 128-130.

WIGGERS, H.C. (1937)
The sequence of ventricular surface excitation, determined by registration of monophasic action potentials.
Amer. J. Physiol., 118, 333-344.

WILDE, W.S. (1955)
In Q.R. MURPHY, Metabolic aspects of membrane transport.
Madison University of Wisconsin Press.

WILDE, W.S. (1957)
The pulsatile nature of the release of potassium from heart muscle during the systole.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 65, 693-699.

../...

WILDE, W.S. et O'BRIEN, J.M. (1953)
The time relation between potassium (K^{42}) outflux, action potential and the contraction phase of heart muscle as revealed by the effluogram.
Proc. XIXth int. physiol. Congr., 889-890.

WILLIAM, Mc., J.A. (1888)
On the phenomena of inhibition in the mammalian heart.
J. Physiol., Lond., 9, 345-395.

WOODBURY, J.W. et BRADY, A.J. (1956)
Intracellular recording from moving tissues with a flexibly mounted ultramicroelectrode.
Science, 123, 100-101.

WOODBURY, J.W., HECHT, HH., et CHRISTOPHERSON, A.R. (1951)
Membrane resting and action potentials of single cardiac muscle fibers of the Frog ventricle.
Amer.J. Physiol., 164, 307-318.

WOODBURY, L.A., WOODBURY, J.W. et HECHT, H.H. (1950)
Membrane resting and action potentials from single cardiac muscle fibers.
Circulation, 1, 264-266.

WOODWORTH, E. (1902)
Maximal contraction, staircase contraction, refractory period and compensatory pause of the heart.
Amer.J. Physiol., 8, 213-249.

ZWAARDEMAKER et ZOEHNISEN (1924)
cité par HERMANN, H. (1932)

ZONDEK, S.G. (1921)
Das Ionengleichgewicht der Zellen. Gleichreitig ein Beitrag zur Physiologie des Natriums.
Biochem. Ztschr., 121, 87.

Errata

GARGOUIL, Y.M., TRICOCHE, R., FROMENTY, D. et CORABOEUF, E. (1958).
Effets de l'adrénaline sur l'activité électrique du coeur de Mammifères.
C.R. Acad. Sci., 246, 334-336.

GARNIER, D., CORABOEUF, E. et PAILLE, A. (1961)
Action des milieux hypersodiques, sans calcium, ni magnésium sur le potentiel d'action intracellulaire du coeur isolé de Cobaye à 37°. Mesure de la résistance membranaire au cours de cette action.
C.R. Soc.Biol., 155, 13, 2430-2434.

GARNIER, D., CORABOEUF, E. et PAILLE, A. (1962)
Action des ions calcium et magnésium sur l'activité électrique et mécanique du coeur isolé de Rat à 24°C.
87è Congrès des Sociétés Savantes, p.1349-1357.

HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1939)
Action potentials recorded from inside a nerve fiber.
Nature, 144, 710 - 711.

Mac LEDD (1959)
Une étireuse de microélectrodes mue par la pesanteur.
J. Physiol., Paris, 51, 923-927.

TRAUTWEIN, W. et WITT, P.N. (1952)
Der Einfluz des Strophantins auf das Ruhe-und Aktionspotential der geschädigten Hertzmuskel faser.
Arch. exp. Path. Pharmak., 216, 197-199.

- TABLE DES MATIERES -

INTRODUCTION 3 à 4

HISTORIQUE 5
A - Activité mécanique cardiaque 5
B - Activité électrique cardiaque 15

TECHNIQUES 37
1°) Prélèvement du coeur isolé 37
2°) Appareil de perfusion 38
3°) Enregistrement des phénomènes électrique et mécanique 41
4°) Enregistrement simultané de l'activité mécanique et du débit coronaire 42
5°) Mesure de la résistance membranaire 43

RESULTATS 49
A - Influence de la concentration extracellulaire en ions sodium sur l'activité mécanique et le débit coronaire des ventricules de Rat et de Cobaye 49
B - Influence de la concentration extracellulaire en ions potassium sur l'activité mécanique, le débit coronaire et l'activité électrique du ventricule de Rat et de Cobaye 63

C - Influence de la concentration extracellulaire en ions calcium sur l'activité mécanique, le débit coronaire et l'activité électrique des ventricules de Rat et de Cobaye 85

D - Influence de la concentration extracellulaire en ions chlore sur les activités mécanique et électrique des ventricules de Rat et de Cobaye I23

E - Etude comparative de l'action des ions calcium et magnésium sur l'activité mécanique et sur l'activité électrique du ventricule de Cobaye I28

F - Etude comparative de l'action des ions calcium et strontium sur l'activité mécanique et l'activité électrique ventriculaires du Rat et du Cobaye I39

G - Mesure des résistances membranaires cardiaques. Effets des ions calcium et magnésium I5I

DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS GENERALES I68 à I76

RESUME I77 à I79

BIBLIOGRAPHIE I à XX

TABLE DES MATIERES